

Onkologika: Übersicht zu Nutzenbewertungen und Refundierungs- politiken in Europa

Rapid Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Rapid Assessment Nr.: 08
ISSN 1996-935X
ISSN online 1996-9368

Onkologika: Übersicht zu Nutzenbewertungen und Refundierungs- politiken in Europa

Rapid Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2016

Projektteam

Projektleitung: PD. Dr. Claudia Wild
Projektbearbeitung: Mag. Nicole Grössmann
PD. Dr. Claudia Wild
Julia Mayer, BSc MSc

Projektbeteiligung

Literaturbeschaffung: Tarquin Mittermayr, BA
Externe Begutachtung: Dr. Sabine Vogler, Leiterin des WHO-Kooperationszentrum
für Arzneimittelpreisbildung und -erstattung,
Interne Begutachtung: Mag. Robert Emprechtinger

Korrespondenz

Nicole Grössmann, nicole.groessmann@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Grössmann, N., Wild, C., Mayer, J. Onkologika: Übersicht zu Nutzenbewertungen und Refundierungspolitiken in Europa
Rapid Assessment LBI-HTA Nr. o8. 2016. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of
Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderem die in diesem Manuskript
beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6. Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/themen/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Rapid Assessments LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse
des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Rapid Assessments LBI-HTA erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal
„<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

Rapid Assessment LBI-HTA Nr. o8

ISSN 1996-935X

ISSN online 1996-9368

http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/rapid_assessment.html

© 2015 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	9
Executive Summary	10
1 Einleitung	13
1.1 Hintergrund: Österreich im Vergleich	13
1.2 Frühe Nutzenbewertung in Horizon Scanning in Oncology Programm	15
1.3 Steuerung und Refundierung von Krebstherapien	16
2 Forschungsfragen und Methoden	19
2.1 Forschungsfragen	19
2.2 Methoden zur Beantwortung	19
3 Ergebnisse	21
3.1 Zulassung neuer Onkologika 2009–2015 nach ICD-10 (C – bösartige Neubildungen)	21
3.2 Methoden(entwicklung) zur Nutzenbewertung neuer Onkologika	33
3.2.1 Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) – Magnitude of Clinical Benefit Scale	33
3.2.2 American Society of Clinical Oncology (ASCO): Value Framework	35
3.2.3 Deutschland: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)	38
3.3 Länderstudien: Nutzenbewertungen und Politiken	40
3.3.1 Deutschland: Frühe Nutzenbewertung – AMNOG	40
3.3.2 England und Wales: NICE und Cancer Drug Fund	43
3.3.3 Frankreich	48
3.3.4 Belgien, Niederlande	51
3.3.5 Norwegen, Schweden	53
3.3.6 Italien	54
3.3.7 WHO/World Health Organization – Essential Medicines	58
3.3.8 Kanada – Canadian Oncology Drug Review	59
3.3.9 Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	61
3.4 Länderstudien im Vergleich: Nutzenbewertungen	62
4 Diskussion	69
4.1 Zusammenfassung Nutzen	69
4.2 Zusammenfassung Methoden	69
4.3 Zusammenfassung Länderpolitiken	70
4.4 Zusammenfassung Länderstudien im Vergleich mit Österreich	73
4.5 Limitationen	75
5 Schlussfolgerungen	77
6 Literaturverzeichnis	79
7 Appendix	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1-1: Österreich im Vergleich zu anderen Europäischen Ländern beim Umsatz (2007) von 21 onkologischen Arzneimitteln pro 100.000 EinwohnerInnen	14
Abbildung 3.3-1: England: Patient Access Schemes	47
Abbildung 3.3-2: Frankreich: ATC-Klassifikation von Medikamenten mit ASMR IV oder V	51
Abbildung 4.3-1: Taxonomy of Risk Sharing Agreements	71
Abbildung 4.3-2: Onkologika mit „conditional or exceptional authorisation“ in Europa.....	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1-1: Österreich im Vergleich bei Umsätzen von 21 einzelnen Wirkstoffen-Rangreihung in 22–27 Europäischen Ländern (2007).....	14
Tabelle 1.3-1: Österreich: im MEL-Katalog abgebildete onkologische Medikamente und Anzahl der abgerechneten Einheiten 2014.....	17
Tabelle 3.1-1: Zugelassene Wirkstoffe 2009–2015 nach ICD-10, Rangreihung nach Häufigkeit	21
Tabelle 3.1-2: 2009–2015 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C15–C26 – Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben	22
Tabelle 3.1-3: 2009–2015 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C30–C39 – Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben	23
Tabelle 3.1-4: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C40–C41 – Bösartige Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben	24
Tabelle 3.1-5: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C43–C44 – Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben	25
Tabelle 3.1-6: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C45–C49 – Bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben	25
Tabelle 3.1-7: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C50 – Bösartige Neubildungen der Brustdrüse (Mamma), Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben	26
Tabelle 3.1-8: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C51–C58 – Bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben.....	27
Tabelle 3.1-9: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C51–C58 – Bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane & C45–C49 – Bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben	27
Tabelle 3.1-10: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C60–C63 – Bösartige Neubildungen der männlichen Genitalorgane, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben	28
Tabelle 3.1-11: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C64–C68 – Bösartige Neubildungen der Harnorgane, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben.....	28
Tabelle 3.1-12: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C69–C72 – Bösartige Neubildungen des Auges, des Gehirns und sonstiger Teile des Zentralnervensystems, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben	29
Tabelle 3.1-13: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C73–C75 – Bösartige Neubildungen der Schilddrüse und sonstiger endokriner Drüsen, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben	29
Tabelle 3.1-14: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C81–C96 – Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben.....	31

Tabelle 3.1-15: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe D37–D48 – Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben.....	32
Tabelle 3.1-16: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppen D37–D48 – Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens & C81–C96 – Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben	32
Tabelle 3.2-1: ESMO-MCBS Evaluation Form 1 – Adjuvante oder neue potentiell kurative Therapien.....	34
Tabelle 3.2-2: ESMO-MCBS Evaluation Form 2a-2c – palliative Krebstherapien.....	34
Tabelle 3.2-3: ASCO Value Framework für fortgeschrittene Erkrankungen	36
Tabelle 3.2-4: ASCO Value Framework für potenziell kurative oder adjuvante Krebstherapien	37
Tabelle 3.2-5: Ausmaßkategorien gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung	39
Tabelle 3.2-6: Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts	39
Tabelle 3.3-1: Deutschland: Übersicht über die frühen Nutzenbewertungen onkologischer Medikamente und deren (Zusatz-)Nutzen	41
Tabelle 3.3-2: England: Übersicht über NICE Bewertungen von Onkologika mit Empfehlung: NOT recommended.....	44
Tabelle 3.3-3: England: Übersicht über NICE Bewertungen von Onkologika mit Empfehlung: recommended	45
Tabelle 3.3-4: England: Übersicht über Onkologika im Cancer Drugs Fund – delistet (von der Refundierungsliste genommen) 2015	46
Tabelle 3.3-5: Frankreich: Übersicht zu onkologischen Medikamenten auf der „Liste en sus“ und deren Bewertung von Nutzen (ASMR), ASMR 4 und 5	48
Tabelle 3.3-6: Frankreich: Übersicht zu onkologischen Medikamenten auf der „Liste en sus“ und deren Bewertung von Nutzen (ASMR), ASMR (1), 2 und 3	50
Tabelle 3.3-7: Belgien: Onkologische Arzneimittel mit „Artikel 81 Verträge“	51
Tabelle 3.3-8: Niederlande: von Positivliste ausgeschlossene onkologische Arzneimittel.....	52
Tabelle 3.3-9: Norwegen: Übersicht über Onkologika-Bewertungen – Negativ- und Positivliste.....	53
Tabelle 3.3-10: Italien: Übersicht über Managed Entry Agreements zu Onkologika (bis Nov 2015)	55
Tabelle 3.3-11: Italien: Beispiele für Risk Sharing Schemes	56
Tabelle 3.3-12: Italien: Empfehlungen basierend auf GRADE in Emilia-Romagna	57
Tabelle 3.3-13: WHO: Übersicht über Essential Medicine List zu Onkologika: abgelehnte, aufgenommene, aufgeschobene Medikamente	58
Tabelle 3.3-14: Kanada: Übersicht über pCODR Bewertungen von Onkologika	59
Tabelle 3.3-15: NCCN: Übersicht über Bewertungen von Onkologika	61
Tabelle 3.4-1: Einheitlich* negativ bewertete Medikamente/Indikationen.....	63
Tabelle 3.4-2: Mehrheitlich* negativ bewertete Medikamente/Indikationen.....	64
Tabelle 3.4-3: Einheitlich* positiv bewertete Medikamente/Indikationen.....	65
Tabelle 3.4-4: Mehrheitlich* eher positiv bewertete Medikamente/Indikationen	66
Tabelle 4.4-1: Österreich: im MEL-Katalog abgebildete onkologische Medikamente und Anzahl der abgerechneten Einheiten 2014.....	73
Tabelle 7-1: Alle von der EMA zugelassenen onkologischen Medikamente 2009–2015	85
Tabelle 7-2: England: Übersicht über NICE Bewertungen von Onkologika – eingestellte Bewertungen oder Bewertungen in Bearbeitung (Stand Jänner 2016)	90
Tabelle 7-3: England: CDF Approved drugs/indications (as of Nov 2015).....	91
Tabelle 7-4: Frankreich: Übersicht zu onkologischen Medikamenten auf der „Liste en sus“ und deren Bewertung von Nutzen (ASMR), ohne ASMR Bewertungen	96
Tabelle 7-5: NCCN Bewertungssystem	97

Abkürzungsverzeichnis

A	approved	ESMO.....	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
ABL	Abelson tyrosine kinase	ESMO-MCBS....	Magnitude of Clinical Benefit Scale
Ag	aufgeschoben	ET.....	essentielle Thrombozythämie
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco	EU	Europäische Union
ALCL	Anaplastisch-großzelliges Lymphom	EUnetHTA	European network for HTA
ALK.....	anaplastische Lymphomkinase	eZN	erheblicher Zusatznutzen
AML	akute myeloische Leukämie	FIMEA.....	Finnish Medicines Agency
AMNOG.....	Arzneimittelneuordnungsgesetz	G-BA	Gemeinsamen Bundesausschuss
APML.....	akute Promyelozyten Leukämie	GfK.....	Gesellschaft für Konsumforschung/ Marktforschungsinstitut
ASCO	American Society of Clinical Oncology	GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
ASMR.....	Improvement of Medical Benefit assessment	gZN	geringer Zusatznutzen
ATRA	All-trans-Retinsäure	HAS.....	Haute Autorité de Santé
Azienda USL	Azienda Unita Sanitaria Locale (Local Health Authority)	HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
BE.....	Belgien	HL	Hodgkin Lymphom
BCR.....	breakpoint cluster region	HR.....	Hazard Ratio
BRAF	rapidly growing fibrosarcoma type B	HS.....	Horizon Scanning
bZN	beträchtlicher Zusatznutzen	HSO.....	Horizon Scanning in Oncology
CA	Karzinom (Cancer)	ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Care	IE.....	Internationale Einheit
CDF	Cancer Drugs Fund	IHSP.....	Italian Horizon Scanning Projekt
CLL.....	chronische lymphatische Leukämie	iJODR.....	Joint Oncology Drug Review
CML.....	chronische myeloische Leukämie	IMS Health.....	Marktforschungsinstitut
CPGs	Clinical Practice Guidelines	INAMI/RIZIV....	Institut national d'assurance maladie-invalidité/Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
CR	komplette Ansprechrate	INESS	Institut d'excellence en sante et en servces sociaux
CRC.....	Kolorektalkarzinom/kolorektales Karzinom	IPTR	Individual Patient Treatment Requests
CRPC	kastrations-resistentes Prostatakarzinom	IQWiG	Institut für Qualität und Wirt- schaftlichkeit im Gesundheitswesen
DACEHTA	Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment	ISPOR.....	International Society for Pharma- coeconomics and Outcomes Research
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease free survival)	i.v.....	intravenös
DTC	Drug and Therapeutics Committee	Jahr d. Zlg.....	Jahr der Zulassung
E	essential medicine	k.A.	keine Angabe
EFPIA	European Federation of Pharma- ceutical Industries and Associations	KCE.....	Belgian Health Care Knowledge Centre
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	KG	Körpergewicht
EMA	European Medicines Agency	KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
EML	Essential Medicines Lists		
EPAR	European public assessment reports		

kZN	kein Zusatznutzen	NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
LBI HTA.....	Ludwig Boltzmann Institut für HTA	NV	nicht verfügbar
LCC.....	Liver cell cancer	OS.....	Gesamtüberleben (Overall Survival)
LQ	Lebensqualität	pCODR.....	pan-Canadian Oncology Drug Review
M	Monate	PFS.....	progressionsfreies Überleben
MCL	Mantelzellymphom	Ph	Philadelphia Chromosom
mCRC	metastasiertes Kolorektalkarzinom	PL.....	Positivliste
mCRPC.....	metastasiertes kastrations-resistentes Prostatakarzinom	PMF	primäre Myelofibrose
MDS	myelodysplastisches Syndrom	pNET	neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse
MEA	Managed Entry Agreements	PFN.....	Prontuario Farmaceutica Nazionale
MEL	Medizinische Einzelleistungen	PPRI.....	Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information
Mio	Millionen	PR.....	partielle Ansprechrare
MM.....	Multiples Myelom	PV.....	Polycythaemia vera
mOS.....	medianes Gesamtüberleben	QALY	quality adjusted life year
mPFS	medianes progressionsfreies Überleben	QoL	Lebensqualität
nab	nanoparticle albumin bound	R	recommended
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	RCC	Nierenzellkarzinom
NE	nicht erreicht	R&D	research and development
NHL	Non-Hodgkin's Lymphom	resp.....	respektive
NHS.....	National Health Service	RR	Ansprechrare
NHSC.....	National Horizon Scanning Center	SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom
NICE.....	National Institute for Health and Care Excellence	SEGA	Subependymales Riesenzellastrozytom
NL	Negativliste	SMC	Scottish Medicines Consortium
NOKC	Norwegian Knowledge Centre for the Health Services	ST	Standardtherapie
NR	not recommended	TDM1	Trastuzumab Emtansine
		WHO.....	World Health Organization
		ZIN.....	Zorginstituut Nederland

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Österreich gehört zu jenen Ländern, in denen neue Onkologika nicht nur sehr früh und rasch, sondern auch sehr breit eingesetzt werden. Seit 2009 werden am LBI-HTA im Rahmen des Programms „Horizon Scanning in Oncology“ (HSO) Frühbewertungen neuer Onkologika durchgeführt (seit 2009 n=56), um evidenzbasierte Entscheidungen über den Einsatz von Krebsmedikamenten und eine Einschätzung der damit verbundenen Budgetimplikationen in Österreich zu ermöglichen. Der vorliegende Review fasst den Wissensstand zum Zeitpunkt der Zulassung zusammen und untersucht, welche Politiken zu hochpreisigen Onkologika in anderen (Europäischen) Ländern zum Einsatz kommen.

Methode: Die Endpunkte der Zulassungsstudien 2009 bis 2015 wurden aus den LBI-HTA HSO-Dokumenten sowie den Zulassungsdokumenten der EMA (EPAR/European public assessment reports) extrahiert. Für die Länderbeschreibungen wurden ExpertInnen des EUnetHTA Netzwerks und Publikationen herangezogen. Publikationen zu den Methoden des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), der ASCO (American Society of Clinical Oncology) und der ESMO (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie) wurden in einer Handsuche bzw. durch Kontaktaufnahme identifiziert.

Ergebnisse:

Zum Zeitpunkt der Zulassung waren zu 26 (23 %) von 73 zwischen 2009 und 2015 zugelassenen Onkologika in 114 Indikationen keine Informationen zu den beiden Endpunkten Überleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) verfügbar. Bei 37 (45 %) der Medikamente betrug die OS bis zu 3 Monate und bei 14 (13 %) 3 Monate bis 5,8 Monate gegenüber der Vergleichstherapie.

Die ESMO verwendet Skalen für kurative (Bewertungsgrade A–C) und palliative Krebstherapien (Bewertungsgrade 1–5), um den Nutzen von Krebstherapien transparent zu bestimmen. Die ASCO entwickelte ein Bewertungssystem mit einer maximalen Punktezahl von 120, das neben klinischem Nutzen und Toxizität eines neuen Arzneimittels auch die Therapiekosten berücksichtigt. Das IQWiG bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens in sechs und die Aussagesicherheit in drei Bewertungsstufen.

Im Ländervergleich der Assessments zeigen sich Unterschiede im Zeitpunkt der Durchführung (vor/nach der Zulassung), in Methodik und Ergebnispublikation (Ausmaß der Transparenz, Miteinbeziehung ökonomischer Analysen zusätzlich zur Effektivitätsanalyse) sowie der Verbindlichkeit der Empfehlungen (rein informativ bis über entscheidend für die Vergütung). 14 Medikamente in 15 Indikationen wurden durchwegs negativ beurteilt (not recommended), darunter auch einige im österreichischen MEL-Katalog abgebildete. 16 Medikamente in 22 Indikationen wurden durchwegs positiv beurteilt (recommended).

Schlussfolgerungen: Assessments wie das österreichische HSO-Programm, die nur den klinischen Nutzen bewerten und unverbindliche Informationen geben, greifen auf Dauer zu kurz. Bewertungen mit (verbindlichen) Empfehlungen, gesundheitsökonomische Evaluationen, „Managed-Entry Agreements“ und „Value-based pricing“ sind Politikansätze, die mit transparenter und nachvollziehbarer Methodik jene Onkologika identifizieren, die den größten Nutzen bei akzeptablen Kosten erbringen.

Österreich: früher und breiter Einsatz neuer Onkologika

Projektbericht stellt Frage nach Politiken anderer Länder mit kostenintensiven Onkologika

Extraktion von Endpunkten aus EPARs, Publikationen und ExpertInnen-Kontakte

13 % der Krebsmedikamente 2009–2015 >3 Monate OS

Bewertungsmethoden: ESMO, ASCO, IQWiG

**Ländervergleich:
14 Medikamente/
15 Indikationen
einheitlich negativ
16 Medikamente/
22 Indikationen
einheitlich positiv
bewertet**

Politikansätze: mit transparenter Methodik (verbindlichen) Empfehlungen, gesÖk Evaluationen, MEA, „Value-based pricing“

Executive Summary

Austria: early and fast use of cancer drugs

aim of report: analysis of benefit and of policies dealing with high-priced cancer drugs

extraction of endpoints from EPARs, publications and expert contacts

description of ESMO, ASCO, IQWiG methods

13% of cancer drugs approved 2009–2015: >3 months OS

**ESMO: scales
ASMO: framework**

**comparison of benefit assessments in various countries:
14/15 drugs/indications: all negative
16/22 drugs/indications: all positive**

Background and research question: Austria belongs to those countries that adopt new cancer drugs not only early and fast, but use them also widely. In 2009, the LBI-HTA launched the program “Horizon Scanning in Oncology” (HSO) in order to enable evidence based decisions on the use of cancer drugs and estimations on implications for the health care budget in Austria. Since then numerous (n=56) early assessments of new cancer drugs were published. This review shall provide an overview of all approved cancer drugs 2009–2015 by the European Medicines Agency (EMA) and the knowledge on patient-benefit at time of approval and will analyse which policies for high-priced cancer drugs are applied in other (European) countries.

Method: The outcomes overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of all approved cancer drugs 2009–2015 were extracted either from the LBI-HTA HSO documents or the public EMA approval documents (EPAR/ European public assessment reports). For the national benefit assessments and policy analysis, experts from the EUnetHTA network complemented by publications were consulted. Publications on the methods of the two major international Societies, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the European Society for Medical Oncology (ESMO) were identified via hand searches and complemented by a detailed description of the methodology developed by the German “Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen” (IQWiG).

Results:

At the time of approval by EMA, for 26 (23%) of 73 cancer drugs between 2009 and 2015 no information about the two endpoints overall survival (OS) and progression free survival (PFS) was available. For 37 (45%) of cancer drugs, OS was increased up to 3 months, and for 14 (13%) up to 5.8 months in relation to the comparator.

The ESMO methodology uses scales for curative (grades A-C) and palliative cancer drugs (grades 1–5) in order to transparently assess the clinical benefit and safety (side effects) of cancer treatments. The ASCO developed a framework for assigning points (max 120 points) taking into account clinical benefit, toxicity and therapy costs of cancer drugs. The IQWiG assesses the magnitude of the additional benefit in six and the certainty of evidence in three grades.

The benefit assessments in various countries (Germany, England, Norway, Belgium, Netherlands, Canada) differ in the point in time carried out (before/ after approval), in methods used (only clinical benefit assessment or additional cost-effectiveness analysis), the publication of results (degree of transparency) and the binding character of recommendations (from purely informational to binding). In a comparison of national benefit assessments of cancer drugs 14 drugs in 15 indications, including also some drugs that are in the Austrian MEL-catalogue, have been assessed consistently negative (not recommended). 16 drugs in 22 indications have been assessed consistently positive (recommended).

Conclusions: Assessments such as those published in the Austrian HSO program that evaluate the clinical benefit only and have informational character only fall short in the long term. Assessments with (binding) recommendations, health economical evaluations, “Managed-Entry Agreements” and “Value-based pricing” are approaches identifying cancer drugs with the highest benefit and acceptable costs with transparent and traceable methods.

policy approaches:
transparent methods,
(binding)
recommendations,
health economical
evaluations, MEA,
“Value-based pricing”

1 Einleitung

1.1 Hintergrund: Österreich im Vergleich

Im Oktober 2006 startete „Cancer United“, eine Initiative, die auf den gleichberechtigten Zugang zu Krebsbehandlungen in der EU drängte. Die Kampagne zielte darauf ab, Unterschriften zu sammeln und die Europäische Kommission dazu zu gewinnen, eine EU-weite Strategie zugunsten von Krebsbehandlungen zu unterstützen sowie nationale Krebs-Aktionspläne zu forcieren. Bei den Bemühungen, namhafte Vorstandsmitglieder für „Cancer United“ zu gewinnen, wurde verschwiegen, dass die Initiative von Roche, dem weltgrößten Hersteller von Krebsmedikamenten finanziert wurde [1]. Zeitgleich und als Start für die Kampagne hatte das renommierte schwedische Karolinska-Institut, ebenfalls im Auftrag von Roche, einen EU-weiten Vergleich über den unterschiedlichen Zugang zu Krebsmedikamenten durchgeführt und mit den Überlebenszeiten nach Krebsdiagnosen verglichen [2].

Der schwedische Bericht kommt zu dem Schluss, dass PatientInnen in jenen Ländern, die rascheren Zugang zu den innovativen Krebsmedikamenten haben und diese breit einsetzen, auch längere Überlebenszeiten haben. Diese Schlussfolgerung löste EU-weit heftige Reaktionen aus [3-5]: Die Kritiken setzten vor allem an den allzu vereinfachten Schlussfolgerungen an. Nicht nur, dass Ausgaben für Medikamente nicht gleichzusetzen seien mit dem Zugang zu ebendiesen, auch dass unterschiedliche Überlebenszeiten in europäischen Ländern mit viel mehr als dem Einsatz von Medikamenten erzielt werden und nämlich mit dem Zusammenspiel von früher Diagnosestellung, zeitnahen chirurgischen Eingriffen, sowie anschließender Strahlentherapie in Zusammenhang stehe, so eine der AutorInnen der EUROCARE-Studie [6]. EUROCARE (<http://www.eurocare.it/>) befasst sich seit Jahren mit ebensolchen Vergleichen: ExpertInnen betonen immer wieder, dass Ländervergleiche komplex sind und von vielen Faktoren abhängen[7]; vor allem aber seien die Organisation und Koordination der unterschiedlichen Diagnose- und Behandlungsschritte bedeutsam [8].

Der erwähnten Karolinska Studie 2005 [2] folgten 2 Studien 2007 [9] und 2009 [10], die von Roche (2007) und später dem Europäischen Pharmaverband EFPIA (2009) finanziert, aber nicht mehr offiziell durch das Karolinska Institut veröffentlicht wurden. Laut diesen Studien gehört Österreich zu jenen europäischen Ländern, die nicht nur sehr früh und rasch den Zugang zu den neuen Krebsmedikamenten ermöglichen, sondern diese auch sehr breit einsetzen. Dem Bericht zufolge waren 2007 die pro Kopf Umsätze (basierend auf IMS Health Daten) mit Onkologika in Frankreich, Österreich und der Schweiz europaweit am höchsten.

**2006 Cancer United
– Lobby-Initiative**

**begleitet von
Karolinska-Bericht
zu Europa-weitem
Vergleich von Zugang
zu Krebsmedikamenten**

im Auftrag von Roche

**Bericht besagt:
rascherer Zugang zu
innovativen
Krebsmedikamenten
bessere
Überlebenszeiten**

**Empörung und
Verwunderung wegen
vereinfachten Schlüssen
in komplexem Gebiet
der Krebsversorgung**

**Österreich: bei „Zugang
zu Krebsmedikamenten“
(früher und breiter
Einsatz) und
Ausgaben für
Krebsmedikamente
im Spitzenfeld mit
FR und CH**

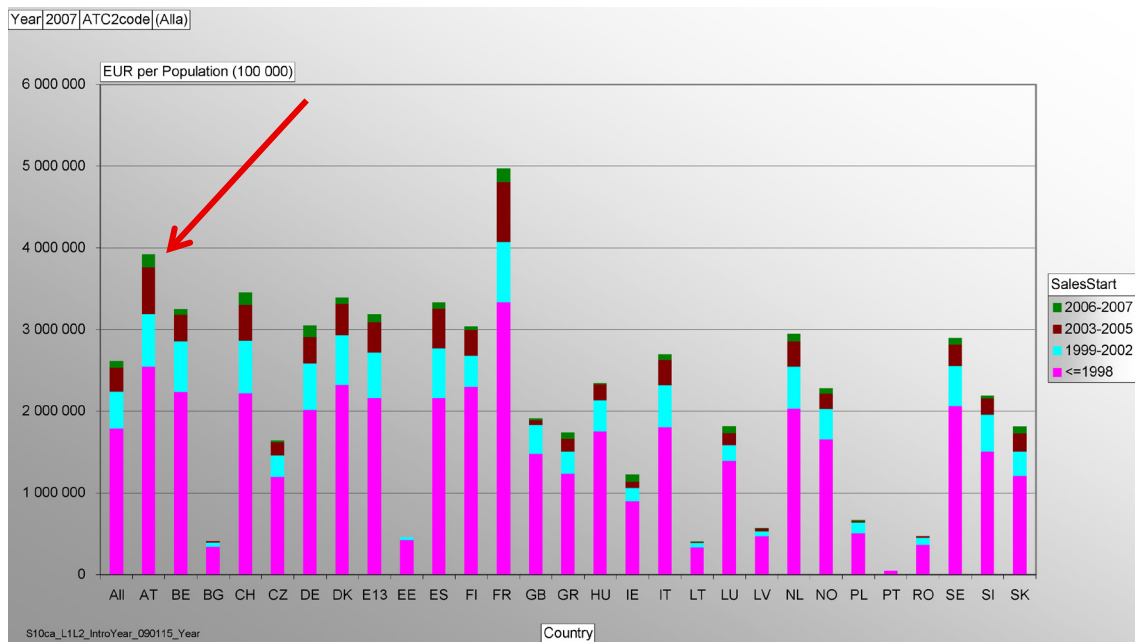


Abbildung 1.1-1: Österreich im Vergleich zu anderen Europäischen Ländern beim Umsatz (2007) von 21 onkologischen Arzneimitteln pro 100.000 EinwohnerInnen

Sales of cancer drugs in 2007 in different European countries in Euros (€)/100,000 inhabitants. Please note that for Greece, Ireland, Luxembourg and Portugal data for either hospital or retail sales are missing
Quelle: Comparator Report 2009 [10]

Tabelle 1.1-1: Österreich im Vergleich bei Umsätzen von 21 einzelnen Wirkstoffen-Rangreihung in 22–27 Europäischen Ländern (2007)

Wirkstoff	Indikation	Europäische Länder	Rangreihung
Bevacizumab	CRC	FR, AT	2 von 24
Rituximab	NHL	CH, FR/ AT	2 von 25
Anastrozol	MammaCa	LU, FR, GB/ AT	3 von 27
Imatinib	CML	ES, FR, AT	3 von 26
Gemcitabine	NSCLC	IT, BE, AT	3 von 26
Sunitinib	RCC, LCC	SK, LU, AT	3 von 25
Vinorelbine	NSCLC	DK, FR, AT /CH	3 von 25
Oxaliplatin	CRC	FR, ES, AT	3 von 25
Sorafenib	RCC, LCC	LU, FR, AT	3 von 24
Pemetrexed	NSCLC	FR, CH, AT	3 von 23
Cetuximab	CRC	FR, ES, AT	3 von 22
Bortezomib	MM	BE, FR, CH, AT	4 von 22
Capecitabin	CRC	SI, ES, NL, DK, AT	5 von 26
Temozolomid	Hirntumor	CH, DE, DK, NO, AT /SE	5 von 26
Docetaxel	MammaCa	FR, DK, BE, FIN, AT	5 von 26
Trastuzumab	MammaCa	CH, FR, BE, DK, AT	5 von 24
Erlotinib	NSCLC	FR, LU, FI, DK, GR, SI, AT	7 von 25
Letrozol	MammaCa	GR, HU, ES, CH, FR ... AT	10 von 27
Irinotecan	CRC	FR, DK, BE, ES ... AT	10 von 25
Paclitaxel	MammaCa	FR, ES, NO, LV, CH ... AT ...	17 von 26
Exemestan	MammaCa	GR, LU, BE, ES, FR ... AT	20 von 27

Cancer (CA), Chronic myeloid leukaemia (CML), Colorectal cancer (CRC), Liver cell cancer (LCC), Multiples Myelom (MM), Non-Hodgkin's lymphoma (NHL), Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Renal cell cancer (RCC)

Quelle: Comparator Report 2009 [10]

Eine (unabhängige) britische Studie (2010, [11]) – basierend auf IMS Health Daten und Informationen einzelner Pharmafirmen – bestätigt diese Ergebnisse, wonach Österreich bei Medikamenten (n=15), die innerhalb der letzten 5 Jahre zugelassen wurden, an der 2. Stelle (von 14 Ländern) im Verbrauch ebendieser Onkologika liegt. Bei Medikamenten, die zwischen 6 und 10 Jahren davor zugelassen wurden (n=11), rangiert Österreich an der 4. Stelle; bei Medikamenten, die mehr als 10 Jahre alt waren (n=28) kam Österreich auf Platz 6 von den 14 Ländern der Erhebung und lag damit sogar nach Großbritannien.

**unabhängige
britische Studie 2010**

**Österreich:
rascher und breiter
Einsatz der neuesten
Onkologika**

1.2 Frühe Nutzenbewertung in Horizon Scanning in Oncology Programm

In Österreich wurde 2007 – basierend auf eben dieser Kenntnis des raschen und breiten Einsatzes der Onkologika – vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) ein „Horizon Scanning in Oncology“ (HSO) Programm ins Leben gerufen [12]. Das Programm zielt primär darauf ab, EntscheidungsträgerInnen in Krankenhäusern, Arzneimittelkommissionen, aber auch in den Sozialversicherungen und im Bundesministerium für Gesundheit, frühzeitig (kurz vor der Zulassung und vor der breiten Vermarktung) mit Informationen zu neuen onkologischen Präparaten zu versorgen. Einerseits sollen damit evidenzbasierte Entscheidungen über den Einsatz von Krebsmedikamenten erleichtert werden, andererseits wird eine bessere Einschätzung der damit verbundenen Budgetimplikationen ermöglicht.

**2007 Beginn des
„Horizon Scanning in
Oncology“ Programms**

**Ziel: frühzeitige
Informationen zu neuen
Onkologika**

**Nutzen: evidenzbasierte
Entscheidungen &
verbesserte
Budgetimplikation**

Die Methode des HSO-Programms, welches auf dem Fundament internationaler Frühwarn- und Bewertungssysteme jedweder medizinischer Technologien aufbaut, umfasst einen vierteljährlichen sequentiellen Ablauf folgender Schritte:

**sequentieller
vierteljährlicher Ablauf**

**identifizieren neuer
Onkologika**

**Priorisierung durch
interdisziplinäres
Expertenteam**

- ✱ Um neue Onkologika oder Onkologika, deren bereits zugelassene Indikation ausgeweitet werden soll, zu identifizieren und zu extrahieren, erfolgt ein regelmäßiger Scan von zwölf geeigneten Datenquellen.
- ✱ In vierteljährlichen Abständen werden Präparate, für welche Daten aus großen klinischen Phase-III-Studien vorhanden sind, selektiert und durch sieben interdisziplinäre ExpertInnen nach sechs Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für das österreichische Gesundheitssystem priorisiert.
- ✱ Auf Grundlage dieser Priorisierung werden zu den relevant eingestufenen Medikamenten in der Entwicklungsphase („emerging anticancer drugs“), von denen angenommen werden kann, dass sie entweder mit einem relevanten klinischen Nutzen einhergehen oder mit beträchtlichen Kosten vergesellschaftet sind, HSO Assessments (Frühbewertungen) verfasst.
- ✱ Die weitreichende und zeitgerechte Distribution der HSO Assessments an die Zielgruppen (Entscheidungsträger) ist letztlich erfolgsbestimmend für jedwede HS-Aktivität.

**LBI-HSO Assessments zu
relevanten Onkologika**

**Distribution der
HSO Assessments**

HSO Assessments: keine Empfehlungen	LBI-HSO Assessments geben keine Empfehlungen zu Onkologika ab: es wird ausschließlich die Wirksamkeit und Sicherheit von (neuen) Krebsmedikamenten – zum Zeitpunkt der Zulassung – bewertet. Darüber hinaus wird auch keine Bewertung der Kosteneffektivität durchgeführt [13].
keine Bewertung der Kosteneffektivität	
56 LBI-HSO Assessments seit 2009 zu 46 unterschiedlichen Onkologika auch Orphan Drugs	Seit September 2009 wurden insgesamt 56 LBI-HSO Assessments zu 48 unterschiedlichen Onkologika durch das LBI-HTA Projekt „Horizon Scanning in Oncology“ verfasst (das entspricht 48 % der Neuzulassungen 2009–2015, vgl. Tabelle 7-1 im Appendix). Es werden sowohl Onkologika für die Behandlung häufiger Krebserkrankungen, als auch Orphan Drugs in die Frühbewertungen des LBI-HTA eingeschlossen.
keine Marktzulassung dreier bewerteter Onkologika	3 der 56 bewerteten Onkologika erhielten keine Marktzulassung, resp. der Antrag wurde zurückgezogen oder nicht gestellt: Einem Wirkstoff wurde die Marktzulassung durch die European Medicines Agency (EMA) verweigert (Isotax bei T-Zell-Lymphomen), bei einem Wirkstoff wurde die Marktzulassung zurückgezogen (Cetuximab bei nicht kleinzelligem Lungenkarzinom) und bei einem Wirkstoff wurde kein Antrag auf Marktzulassung gestellt (S-1 bei nicht kleinzelligem Lungenkarzinom).

1.3 Steuerung und Refundierung von Krebstherapien

seit 2014 Krebsrahmenprogramm in Österreich	Aufgrund der Komplexität der Diagnostik und Behandlung von Krebserkrankungen haben sich zahlreiche westliche Länder entschlossen, koordinierte Programme (wie „Cancer Roadmap“ oder „Krebsplan“ [14]) zu etablieren. So wurde auch in Österreich ein koordiniertes Krebsrahmenprogramm [15] eingeführt: Erster Schritt war die Datenlage in Krebsregistern zu verbessern, damit bessere Planung möglich wird. Neben den epidemiologischen Daten (Inzidenzen, Stadien), allgemein als Krebsregister bekannt, wurden auch die Rahmenbedingungen geschaffen, „klinische Daten“ (die sich aus den Krankenhausinformationssystemen generieren sollen) zu gewinnen, u. a. um langfristig auch Therapievergleiche durchführen zu können [16]. Datenauswertungen zu Fragestellungen zu/zum PatientInnen-Nutzen der kostenintensiven Onkologika (außerhalb klinischer Studien) liegen allerdings – nicht nur in Österreich – noch in der Zukunft.
geplant sind neben dem epidemiologischen auch klinische Register zur Überprüfung vom Nutzen von Therapien	
kein öffentliches Wissen über tatsächlichen Verbrauch	Derzeit liegt noch wenig (kein) öffentliches Wissen über den tatsächlichen Einsatz der Onkologika in den Krankenanstalten vor, da diese aus den Arzneimittelbudgets der Krankenanstaltenträger bezahlt werden und Entscheidungen zu Krebsmedikamenten dezentral, in den Arzneimittelkommissionen, gefällt werden [17]. Abgesehen von den Onkologika, die als MEL/Medizinische Einzelleistungen abgerechnet werden, gilt für die übrigen Onkologika (ebenso wie für andere in Krankenanstalten verabreichte Arzneimittel): es fehlen die Daten zur überregionalen Steuerung.
	Einige Onkologika (n=26) sind jedoch auch im MEL/Medizinische Einzelleistungen-Katalog abgebildet (vgl. Tabelle 1.3-1), sodass sie auf diesem Weg abgerechnet werden können.

Tabelle 1.3-1: Österreich: im MEL-Katalog abgebildete onkologische Medikamente und Anzahl der abgerechneten Einheiten 2014

	Medikament	Dosierung	2014 n abgerechnet
XA010	Arsentrioxid	k.A.	1.240
XA020	Bortezomib	1,3 mg/m ²	10.509
XA025	Azacitidin	75 mg/m ²	11.659
XA028	Mifamurtide	2 mg/m ²	18
XA030	Temsirolimus	k.A.	393
XA038	Interferon Alpha	20 Mio IE i.v.	112
XA040	Alemtuzumab	k.A.	207
XA042	Aflibercept	4 mg/kg KG	1.011
XA050	Gemtuzumab	9 mg/m ²	2
XA060	Bevacizumab	2,5 mg/kg KG (Wochendosis)	64.153
XA064	Brentuximab Vedotin	1,8 mg/kg KG	143
XA068	Catumaxomab	10 mg	29
XA070	Cetuximab	250 mg/m ² (Wochendosis)	7.947
XA074	Ipilimumab	3 mg/kg KG	710
XA076	Obinutuzumab	1.000 mg (1 Applikation: 100 mg + 900 mg)	n.a.
XA077	Ofatumumab	1 g	n.a.
XA078	Ofatumumab	2 g	360
XA080	Panitumumab	3 mg/kg KG (Wochendosis, alle 2 Wochen: 6 mg/kg)	3.381
XA082	Pertuzumab	420 mg	1.843
XA088	Ramucirumab	8 mg/kg KG	n.a.
XA090	Rituximab	k. A.	12.012
XA100	Trastuzumab	6 mg/kg KG	12.162
XA110	Trastuzumab	2 mg/kg KG	1.164
XA112	Trastuzumab Emtansin	k.A.	n.a.
XA120	Ibritumomab	k.A.	20
XA125	Radium-223 Dichlorid	k.A.	n.a.
XA130	intraarterielle Chemotherapie	k.A.	99
XA149	sonstige Chemo- oder Immuntherapie	k.A.	12.932

Internationale Einheit (IE) intravenös (i.v.), keine Angabe (k.A.), Körpergewicht (KG), Kilogramm (kg), Milligramm (mg), Mio (Millionen)

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass mit der Entwicklung der sogenannten zielgerichteten Krebstherapie (z. B. monoklonale Antikörper) es in den Krankenhäusern zu einer rasanten Steigerung der Medikamentenkosten sowie der Kosten für sogenannte „Companion“ Diagnostika (wie Biomarker) gekommen ist. Die schnelle Implementierung dieser kostenintensiven Onkologika in den klinischen Alltag hat Auswirkungen auf die Arzneimittelbudgets nicht nur in Österreich. Österreich hat bislang primär mit (begrenzten) Budgets und frühen Informationen für Entscheidungsträger (Horizon Scanning in Oncology Programm/HSO) gesteuert.

Andere Instrumente wie gesundheitsökonomische Evaluationen, Schwellenwerte oder kontrollierter Zugang über Managed Entry Agreements/MEA kamen bislang nicht zum Einsatz.

**enorme
Kostensteigerung
durch Onkologika und
Companion Diagnostik**

**Steuerung in Ö durch
knappe Budgets und
Versuch zu Rationalität
(HSO-Programm),
nicht aber durch ges.ök.
Evaluationen und MEA**

2 Forschungsfragen und Methoden

Vor dem Hintergrund der frühen und raschen Verbreitung neuer Onkologika in Österreich, einem Mangel an Krankenhaus-träger-übergreifenden Informationen zu deren Einsatz und dem Mangel an überregionalen eingesetzten Steuerungsinstrumenten ist der vorliegende Bericht zur Übersicht von Nutzenbewertungen und Steuerungspolitiken als Input zu entsprechenden politischen Überlegungen zu verstehen. Der Bericht sucht folgende Forschungsfragen zu beantworten:

**Übersicht von
Nutzenbewertungen
und Steuerungspolitiken**

**Input für österreichische
Überlegungen**

2.1 Forschungsfragen

- ✿ Welchen Nutzen (Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) und Lebensqualität (LQ)) haben neue Onkologika: was ist der Wissensstand zum Zeitpunkt der Zulassung in Europa?
- ✿ Welche Methoden kommen bei der Nutzenbewertung von Onkologika zur Anwendung oder werden von internationalen Fachgesellschaften vorgeschlagen?
- ✿ Wie gehen andere Europäische Länder mit hochpreisigen Onkologika um: welche Politiken und Regulative kommen zum Einsatz?
- ✿ Wie wird der Nutzen (PFS, OS, LQ) im Ländervergleich bewertet?

**Nutzenbewertung
im Überblick**

**Methoden und Politiken
anderer Länder**

2.2 Methoden zur Beantwortung

Folgende Methoden kamen zur Beantwortung der Forschungsfragen zum Einsatz.

**Methoden zur
Beantwortung der
Forschungsfragen**

1. Welchen Nutzen haben neue Onkologika: was ist der Wissensstand zum Zeitpunkt der Zulassung in Europa?

Es wurden alle Endpunkte der Zulassungsstudien aus den LBI-HTA HSO-Dokumenten sowie aus den Zulassungsdokumenten der EMA (EPAR/European public assessment reports) von 2009 bis 2015 extrahiert und in eine Gesamttabelle übertragen (vgl. Tabelle 7-1 im Appendix). Zur besseren Lesbarkeit wurde die Gesamttabelle im Ergebnisteil 3.1 in Teiltabellen nach Indikationsbereichen (ICD-10, C-bösartige Neubildungen) dargestellt.

**Extraktion der
Endpunkte aus
Zulassungsstudien
2009–2015**

2. Welche Methoden kommen bei der Nutzenbewertung von Onkologika zur Anwendung oder werden von internationalen Fachgesellschaften vorgeschlagen?

Es wurden jene zwei Methoden, die von den zwei führenden internationalen (Europäischen und US-amerikanischen) onkologischen Fachgesellschaften entwickelt wurden, um Nutzenbewertungen zu operationalisieren, zur Darstellung ausgewählt:

**Methodenpapiere von
ESMO, ASCO, IQWiG**

- ✿ ESMO/europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie: Magnitude of Clinical Benefit Scale
- ✿ ASCO/American Society of Clinical Oncology: Value Framework

Publikationen zu den beiden Methoden wurden in einer Handsuche identifiziert. Weitere von Fachgesellschaften erarbeitete Methoden (NCCN) konnten aus Zeitgründen keine detaillierte Berücksichtigung finden.

Darüber hinaus wurde die für das AMNOG/Arzneimittelneuordnungsgesetz vom IQWiG entwickelte Methode zur Darstellung ausgewählt, weil diese – sehr detailreich und nachvollziehbar – beschrieben wird. Publikationen zur IQWiG-Methode wurden durch Kontaktaufnahme identifiziert. Weitere von HTA-Institutionen und/oder der Gesundheitsadministration nahestehenden Institutionen (Emilia Romagna: GRADE) konnten aus Zeitgründen keine detaillierte Berücksichtigung finden.

3. Wie gehen andere Europäische Länder mit hochpreisigen Onkologika um: welche Politiken, Regulative kommen zum Einsatz?

Zu den Länderstudien wurden – über das EUnetHTA Netzwerk – Experten kontaktiert und Publikationen (sofern vorhanden) identifiziert.

**Länderinformationen:
Persönliche Kontakte**

- ✿ Finnland: Pertti Happonen, FIMEA/Finnish Medicines Agency
- ✿ Frankreich: Anne Gourvil, HAS/haute autorité de santé, Isabelle Ortiz, GfK Market Access, UK
- ✿ Italien: Roberto Grilli und Luciana Ballini, Azienda USL Reggio Emilia/Local Health Authority of Reggio Emilia
- ✿ Dänemark: Finn Borlum Kristensen, DACEHTA/Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment
- ✿ Norwegen: Marianne Klemp, NOKC/Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
- ✿ Belgien: Irina Cleemput, KCE/Belgian Health Care Knowledge Centre, Pascale Meeus, INAMI/RIZIV – Social Insurances
- ✿ Niederlande: Hedi Schelleman, ZIN/Zorginstituut Nederland, Martin van der Graaf, ZIN/Zorginstituut Nederland

Allgemein:

- ✿ Brian Godman, Piperska Group on rational prescribing, Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow
- ✿ Sabine Vogler, GÖG/Gesundheit Österreich WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies

Informationen wurden zu der Bewertung einzelner Onkologika und zu Politiken abgefragt, gesammelt und in kurzen Länderbeschreibungen dargestellt.

4. Wie wird der Nutzen (PFS, OS, LQ) im Ländervergleich bewertet?

Zur abschließenden Übersicht über die Ergebnisse der Nutzenbewertungen wurden diese in eine Tabelle zusammengeführt und die gewonnenen Informationen gemeinsam dargestellt.

**vergleichende
Zusammenführung
der Informationen**

3 Ergebnisse

3.1 Zulassung neuer Onkologika 2009–2015 nach ICD-10 (C – bösartige Neubildungen)

Zwischen 2009 und 2015 erhielten insgesamt 70 Wirkstoffe (73 Onkologika) in 114 unterschiedliche Indikationen ihre Marktzulassung durch die zentrale Europäische Arzneimittel-Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA). Diese können 13 Krankheitsgruppen im ICD-10 zugeordnet werden, wobei die häufigsten Indikationen in den Bereich C81–C96 (Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes) fallen (vgl. Tabelle 3.1-1). Weniger Marktzulassungen neuer Onkologika gab es hingegen in den ICD-10 Gruppen C40–C41, C45–C49, C64–C68, C69–C72, C73–C75 & D37–D48.

2009–2015:
Zulassung von
70 Wirkstoffen in
114 Indikationen
durch EMA

häufigste: Blutkrebs

Tabelle 3.1-1: Zugelassene Wirkstoffe 2009–2015 nach ICD-10, Rangreihung nach Häufigkeit (n = Anzahl)

Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) (n=120)	n
C81–C96 Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes	33
C15–C26 Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane	18
C30–C39 Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe	15
C50–C50 Bösartige Neubildungen der Brustdrüse (Mamma)	14
C43–C44 Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut	11
C51–C58 Bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane	8
C60–C63 Bösartige Neubildungen der männlichen Genitalorgane	7
C45–C49 Bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes	5
C64–C68 Bösartige Neubildungen der Harnorgane	4
D37–D48 Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens	4
C40–C41 Bösartige Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels	1
C69–C72 Bösartige Neubildungen des Auges, des Gehirns und sonstiger Teile des Zentralnervensystems	1

Die in den folgenden Tabelle 3.1-2 bis 3.1-16 angegebenen Studienendpunkte OS und PFS basieren auf den verfügbaren Informationen zum Zeitpunkt der EMA Zulassung (vgl. Tabelle 7-1 im Appendix). Darüber hinaus beruhen sich die Angaben auf die erzielte Verlängerung (in Monaten) der jeweiligen Studienendpunkte (mediane Werte) durch einen Wirkstoff im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden 18 Onkologika in der ICD-10 Gruppe „bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane (C15–C26)“ zugelassen (vgl. Tabelle 3.1-2). Sechs der 18 Neuzulassungen sind für die Indikation Magenkarzinom, neun für die Indikation kolorektales Karzinom und drei für die Indikation bösartige Neubildung des Pankreas zugelassen.

Alle zugelassenen Arzneimittel in der Indikation Bauchspeicheldrüsenkarzinom erzielten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+1,8 bis +6,8). Ein Wirkstoff wies eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+1,8) auf, hingegen konnte für ein Präparat kein Unterschied zur Kontrollgruppe

Informationen zu
Verlängerung des mOS
und mPFS (in Monaten)
zum Zeitpunkt der
Zulassung

ICD-10/C15–C26:
18 neue Onkologika
6 MagenCa
9 CRC-Ca
3 PankreasCa

PankreasCa:
3 x PFS +1,8–6,8
1 x OS +1,8

1 x kein Unterschied 1 x OS?	im Gesamtüberleben festgestellt werden. Im Falle von Sunitinib wurde der Studienendpunkt Gesamtüberleben nicht erreicht.
MagenCa: 3 x PFS: +0,6–1,5 2 x PFS? 1 x -0,7 PFS 5x OS: +0,6–2,7	In der Indikation bösartige Neubildungen des Magens konnten fünf Präparate eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+0,6 bis +2,7) erzielen, demgegenüber waren keine Ergebnisse zum Studienendpunkt Gesamtüberleben für Capecitabine als adjuvante Therapie für Magenkarzinome verfügbar. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wiesen drei Präparate auf (+0,6 bis +1,5), hingegen zeigte einer der sechs Wirkstoffe eine Verkürzung des progressionsfreien Überlebens (-0,7). Für zwei der sechs Onkologika waren keine Ergebnisse zu diesem Studienendpunkt verfügbar.
CRC- Ca: 5 x PFS: + 0,2–2,2 2 x kein Unterschied 1 x PFS? 1 x nicht erreicht 6 x OS: +0,6–4,2 2 x kein Unterschied 1 x nicht erreicht	Fünf der neun Präparate, welche für die Indikation kolorektales Karzinom zugelassen wurden, erzielten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+0,2 bis +2,2), wohingegen zwei Präparate keinen Unterschied zur Kontrollgruppe aufwiesen. Für einen Wirkstoff waren keine Ergebnisse zu dem Studienendpunkt progressionsfreies Überleben verfügbar. Hinsichtlich des Studienendpunktes Gesamtüberleben zeigten sechs Präparate eine Lebensverlängerung (+0,6 bis +4,2), hingegen erzielten zwei Onkologika keinen Unterschied zur Kontrollgruppe. Der Wirkstoff Cepecitabine als adjuvante Therapie für die Indikation kolorektales Karzinom erreichte die Studienendpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nicht.

Tabelle 3.1-2: 2009–2015 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C15–C26 – Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Capecitabine	CRC (adjuvante Therapie)	1.987	NE	NE	2012
Capecitabine	mCRC (Erstlinientherapie)	1.401	o	o	2012
Capecitabine	mCRC (Erstlinientherapie)	604	NV	o	2012
Capecitabine	mCRC (Zweitlinientherapie)	627	o	0,6	2012
Bevacizumab	mCRC (Erhaltungstherapie)	820	1,6	1,4	2014
Regorafenib	mCRC	760	0,2	1,4	2013
Aflibercept	mCRC (Zweitlinientherapie)	1.226	2,2	1,4	2013
Panitumumab	mCRC & Kolonkarzinom (KRAS-Wildtyp) (Zweitlinientherapie)	1.186	1,8	2	2011
Panitumumab	mCRC (Erstlinientherapie)	1.183	1,4	4,2	2011
Capecitabine	Magenkarzinom (adjuvante Therapie)	1.987	NV	NV	2012
Tegafur/ Gimeracil/Oteracil	Fortgeschrittenes Magenkarzinom	1.029	(-) 0,7	0,6	2011
Capecitabine	Fortgeschrittenes Magenkarzinom (Erstlinientherapie)	160	0,6	1,2	2012
Capecitabine	Fortgeschrittenes Magenkarzinom (Erstlinientherapie)	1.002	NV	1,3	2012
Ramucirumab	Fortgeschrittenes Karzinom des Magens & Übergangsbereichs der Speiseröhre in den Magen (Zweitlinientherapie)	665	1,5	2,2	2014
Trastuzumab	Metastasiertes Magenkarzinom (Erstlinientherapie)	584	1,2	2,7	2010
Sunitinib	pNET (Zweitlinientherapie)	171	5,9	NE	2010
Everolimus	Inoperabler, fortgeschrittener pNET	410	6,8	o	2011
Nab-Paclitaxel	Metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas (Erstlinientherapie)	861	1,8	1,8	2013

CRC ... kolorektales Karzinom; Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; KRAS ... Kirsten Rat Sarcoma; M ... Monate; mCRC ... metastasiertes kolorektales Karzinom; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; nab-Paclitaxel ... nanoparticle albumin bound paclitaxel; NE ... nicht erreicht; NV ... nicht verfügbar; pNET ... Neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten.

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden 14 Onkologika in der ICD-10 Gruppe „bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe (C30–C39)“ zugelassen (vgl. Tabelle 3.1-3). Alle Wirkstoffe sind für die Indikation bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge zugelassen, davon sind elf Präparate für nichtkleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) und drei für kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC) indiziert.

Zwei der drei Präparate für die Indikation SCLC erzielten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+2,8), hingegen konnte für ein Präparat kein Unterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Hinsichtlich des Studienendpunktes progressionsfreies Überleben waren keine Ergebnisse verfügbar.

Von elf Wirkstoffen, welche für die Indikation NSCLC zugelassen wurden, erzielten fünf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+1 bis +2,8). Hingegen wiesen drei Präparate eine Verkürzung des Gesamtüberlebens (-0,3 bis -2,5) auf. Im Falle von Erlotinib als Erstlinientherapie bei NSCLC, konnte der Studienendpunkt Gesamtüberleben nicht erreicht werden und für zwei Wirkstoffe waren keine Ergebnisse zu diesem Studienendpunkt verfügbar. Acht der Wirkstoffe erzielten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+1,3 bis +4,7), hingegen waren für drei keine Ergebnisse zu diesem Studienendpunkt verfügbar.

ICD-10/C30–C39:
14 neue Onkologika
11 NSCLC
3 SCLC

SCLC
3 x PFS?
2 x OS: +2,8
1x kein Unterschied

NSCLC
8 x PFS: +1,3–4,7
3 x PFS?
5 x OS: +1–2,8
3 x -0,3– -2,5 OS
1 x nicht erreicht
2 x OS?

Tabelle 3.1-3: 2009–2015 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C30–C39 – Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Ceritinib	Fortgeschrittenes NSCLC (ALK positive)	140	NV	NV	2015
Ceritinib	Fortgeschrittenes NSCLC (ALK positive)	163	NV	NV	2015
Erlotinib	NSCLC (Erstlinientherapie)	153	4,2	NE	2011
Crizotinib	NSCLC (ALK positiv)	347	4,7	(-) 2,5	2012
Gefitinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Zweitlinientherapie)	44	2,9	(-) 2,4	2009
Gefitinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Erstlinientherapie)	261	3,2	(-) 0,3	2009
Erlotinib	NSCLC (Erhaltungstherapie)	899	1,5	1	2010
Afatinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Erstlinientherapie)	345	4,2	1,8	2013
Nintedanib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes/lokal rückfälliges NSCLC (Zweitlinientherapie)	658	NV	2,3	2014
Pemetrexed	NSCLC (Erhaltungstherapie)	539	1,3	2,8	2009
Pemetrexed	NSCLC (Erhaltungstherapie)	663	2	2,8	2009
Topotecan hydrochloride	Rezidivierter SCLC	NA	NV	0	2009
Topotecan	Rezidiertes SCLC	141	NV	2,8	2011
Topotecan hydrochloride	Rezidivierter SCLC (Zweitlinientherapie)	141	NV	2,8	2009

ALK ... anaplastische Lymphomkinase; Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; NE ... nicht erreicht; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; NV ... nicht verfügbar; SCLC ... Kleinzelliges Bronchialkarzinom

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten.

ICD-10/C40–C41:	Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurde ein Onkologikum in der ICD-10 Gruppe „bösartige Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels (C40–C41)“ zugelassen (Tabelle 3.1-4). Für den Wirkstoff Mifamurtide waren weder Ergebnisse für den Studienendpunkt Gesamtüberleben, noch für den Studienendpunkt progressionsfreies Überleben verfügbar.
1 neues Onkologikum	
1 Osteosarkom	
PFS?	
OS?	

Tabelle 3.1-4: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C40–C41 – Bösartige Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Mifamurtide	Osteosarkom (Erstlinientherapie)	678	NV	NV	2009

Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; NV ... nicht verfügbar;

¹ *Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten.*

ICD-10/C43–C44:	Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden elf Onkologika in der ICD-10 Gruppe „Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut (C43–C44)“ zugelassen (Tabelle 3.1-5). Neun der elf Neuzulassungen sind für die Indikation bösartiges Melanom der Haut (davon fünf für Melanome mit BRAF 600V Mutation) und zwei für die Indikation Basalzellkarzinom zugelassen.
11 neue Onkologika	
4 Melanom	
5 Melanom (+BRAF)	
2 BasalzellCa	
Melanom (+BRAF):	Alle zugelassenen Arzneimittel in der Indikation Melanom der Haut mit BRAF 600V Mutation erzielten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+3,3 bis +5,1), mit Ausnahme eines Wirkstoffes, für den keine Ergebnisse verfügbar waren. Zwei der Wirkstoffe erzielten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+2,6 bis +3,6). Hingegen waren für drei Wirkstoffe entweder keine Ergebnisse verfügbar, oder der Studienendpunkt wurde nicht erreicht, oder die Ergebnisse waren nicht schätzbar.
4 x PFS: +3,3–5,1	
1 x PFS?	
2 x OS: +2,6–3,6	
1 x OS?	
1 x nicht erreicht	
1 x nicht schätzbar	
Melanom:	Mit einer Ausnahme erzielten alle Wirkstoffe, welche für die Indikation Melanom der Haut ohne BRAF V600 Mutation zugelassen wurden, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+1,3 bis +4). Dieser eine erreichte den Studienendpunkt Gesamtüberleben nicht. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wies ein Präparat auf (+2,9), hingegen waren für die anderen drei Präparate keine Ergebnisse zu diesem Studienendpunkt verfügbar.
1 x PFS: +2,9	
3 x PFS?	
3 x OS: +1,3–4	
1 x nicht erreicht	
BasalzellCa:	Zu den zugelassenen Arzneimitteln in der Indikation Basalzellkarzinom standen weder Ergebnisse für den Studienendpunkt Gesamtüberleben, noch für den Studienendpunkt progressionsfreies Überleben zur Verfügung.
2 x PFS?	
2 x OS?	

Tabelle 3.1-5: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C43–C44 – Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Vemurafenib	Melanom (BRAF V600 Mutation)	132	NV	NV	2012
Trametinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation)	322	3,3	NE	2014
Cobimetinib	Inoperables/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	495	5,1	NS	2015
Dabrafenib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	250	4,2	2,6	2013
Vemurafenib	Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	675	3,7	3,6	2012
Nivolumab	Inoperables/metastasiertes Melanom (Erstlinientherapie)	418	2,9	NE	2015
Ipilimumab	Fortgeschrittenes & metastasiertes Melanom (Erstlinientherapie)	502	NV	2,1	2013
Pembrolizumab	Inoperables/fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom	834	NV	(I1) 2,7; (I2) 1,3	2015
Ipilimumab	Fortgeschrittenes Melanom	676	NV	4	2011
Sonidegib	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom	230	NV	NV	2015
Vismodegib	Fortgeschrittenes Basalzellkarzinom	96	NV	NV	2013

BRAF ... Rapidly growing fibrosarcoma type B; (I1) & (I2) ... zwei Interventionsgruppen der jeweiligen Studie;
Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; NE ... nicht erreicht; NV ... nicht verfügbar

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten (M).

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurde ein Onkologikum in der ICD-10 Gruppe „bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes (C45–C49)“ zugelassen (Tabelle 3.1-6). Der Wirkstoff Pazopanib erzielte sowohl eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+1,9), als auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+2,9).

ICD-10/C45–C49:
1 neues Onkologikum
1 Weichteilsarkom
PFS: +2,9
OS: +1,9

Tabelle 3.1-6: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C45–C49 – Bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Pazopanib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Weichteilsarkom	369	2,9	1,9	2012

Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen.

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten.

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden 14 Onkologika in der ICD-10 Gruppe „bösartige Neubildungen der Brustdrüse (Mamma) (C50)“ zugelassen (Tabelle 3.1-7). Davon erzielten fünf Präparate eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+1,6 bis +5,8), wohingegen zwei der 14 Wirkstoffe diesen Studienendpunkt nicht erreichten und für sieben Wirkstoffe keine Ergebnisse verfügbar waren.

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielten neun Präparate (+1,5 bis +6,9), demgegenüber waren für fünf Wirkstoffe keine Ergebnisse zu diesem Studienendpunkt verfügbar.

ICD-10/C50:
14 neue Onkologika
14 MammaCa
9 x PFS: +1,5–6,9
5 x PFS?
5 x OS: +1,6–5,8
7 x OS?
2 x nicht erreicht

Tabelle 3.1-7: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C50 – Bösartige Neubildungen der Brustdrüse (Mamma), Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Trastuzumab	Fortgeschrittenes/entzündliches Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	231	NV	NV	2011
Docetaxel	Mammakarzinom (adjuvante Therapie)	1.490	NV	NV	2011
Docetaxel	Mammakarzinom (adjuvante Therapie)	1.060	NV	NV	2010
Pertuzumab	Lokal fortgeschrittenes & entzündliches Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	417	NV	NV	2015
Bevacizumab	Rezidiertes/metastasiertes Mammakarzinom (Zweitlinientherapie)	494	2,1	NV	2009
Pertuzumab	Metastasiertes Mammakarzinom (HER2 positiv) (Erstlinientherapie)	808	6,1	NV	2013
Everolimus	Fortgeschrittenes Mammakarzinom	724	6,9	NV	2012
Lapatinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	1.286	5,1	NE	2010
Bevacizumab	Metastasiertes Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	615	2,9	NE	2011
Bevacizumab	metastasiertes Mammakarzinom	684	2,1	1,6	2011
Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	595	NV	2,5	2014
Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	762	1,5	2,7	2011
Capecitabine	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	255	2	3	2012
Trastuzumab emtansine	Fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom (HER2 positiv)	991	3,2	5,8	2013

HER2 ... humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; NE ... nicht erreicht; NV ... nicht verfügbar

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten.

ICD-10/C51–C58:
4 neue Onkologika
2 OvarialCa
2 ZervixCa

OvarialCa:
2 x PFS: +0,6–1,52 x OS:
+2,1–3,3

ZervixCa:
1 x PFS: +2,3
1 x PFS?
2 x OS: +2,9–3,9

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden vier Onkologika in der ICD-10 Gruppe „bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane (C51–C58)“ zugelassen (Tabelle 3.1-8). Zwei der vier Neuzulassungen sind für die Indikation Ovarialkarzinom und zwei für die Indikation Zervixkarzinom zugelassen.

Alle zugelassenen Arzneimittel in der Indikation Ovarialkarzinom erzielten sowohl eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+0,6 bis +1,5), als auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+2,1 bis +3,3).

Beide Wirkstoffe, welche für die Indikation Zervixkarzinom zugelassen wurden, erzielten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+2,9 bis +3,9). Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielte ein Präparat (+2,3), hingegen waren keine Ergebnisse zu diesem Studienendpunkt für Topotecan hydrochloride verfügbar.

Tabelle 3.1-8: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C51–C58 – Bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Topotecan	Metastasiertes Ovarialkarzinom	226	0,6	2,1	2011
Topotecan hydrochloride	Persistentes/rezidivierendes Zervixkarzinom	293	NV	2,9	2009
Trabectedin	Rezidiertes Ovarialkarzinom	672	1,5	3,3	2009
Bevacizumab	Metastasiertes/rezidivierendes/refraktäres Zervixkarzinom	452	2,3	3,9	2015

Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; NV ... nicht verfügbar

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten (M).

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden vier Onkologika in den ICD-10 Gruppen „bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane (C51–C58)“ und „bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes (C45–C49)“ zugelassen (Tabelle 3.1-9). Alle Neuzulassungen sind für die Indikationen Ovarialkarzinom und Peritonealkarzinom zugelassen.

Alle zugelassenen Arzneimittel erzielten sowohl eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+2,4 bis +6,9), als auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+3 bis +3,3), mit Ausnahme eines Wirkstoffes, dieser erreichte den Studienendpunkt Gesamtüberleben nicht.

ICD-10/C51–C58 & C45–C49
4 neue Onkologika
4 OvarialCa & PeritonealCa

4 x PFS: +2,4–6,9
3 x OS: +3–3,3
1 x nicht erreicht

Tabelle 3.1-9: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C51–C58 – Bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane & C45–C49 – Bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinom (Erstlinientherapie)	1.528	2,4	NE	2011
Olaparib	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinom (Erhaltungstherapie)	265	6,9	3	2014
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinom (Erstlinientherapie)	1.873	4,1	3,2	2011
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinom	361	3,3	3,3	2014

Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; NE ... nicht erreicht

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten.

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden sieben Onkologika in der ICD-10 Gruppe „bösartige Neubildungen der männlichen Genitalorgane (C60–C63)“ zugelassen (Tabelle 3.1-10) – alle für die Indikation bösartige Neubildung der Prostata.

Alle zugelassenen Arzneimittel erzielten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+2,2 bis +5,2), mit Ausnahme von Degarelix. In diesem Fall waren keine Ergebnisse zu diesem Studienendpunkt verfügbar.

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielten vier Präparate (+1,4 bis 14,3), demgegenüber waren für drei Wirkstoffe keine Ergebnisse zu diesem Studienendpunkt verfügbar.

ICD-10/C60–C63:
7 neue Onkologika
7 ProstataCa

4 x PFS: +1,4–14,3
3 x PFS?

6 x OS: +2,2–5,2
1 x OS?

Tabelle 3.1-10: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C60–C63 – Bösartige Neubildungen der männlichen Genitalorgane, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Degarelix	Fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostatakarzinoms	620	NV	NV	2009
Enzalutamide	mCRPC (Erstlinientherapie)	1.717	14,3	2,2	2014
Cabazitaxel	Hormonresistentes metastasiertes Prostatakarzinom (Zweitlinientherapie)	755	1,4	2,4	2011
Radium-223 Dichloride	CRPC	921	NV	3,6	2013
Abiraterone acetate	Metastasiertes Prostatakarzinom	1.195	2	4,6	2011
Enzalutamide	mCRPC	1.199	5,4	4,8	2013
Abiraterone acetate	mCRPC	1.088	NV	5,2	2012

CRPC ... Kastrationsresistentes Prostatakarzinom; Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; mCRPC ... metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; NV ... nicht verfügbar;

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten.

ICD-10/C64–C68
4 neue Onkologika
3 NierenzellCa
1 TransitionalzellCa

NierenzellCa:
3 x PFS: +2–5
2 x OS: +0,9–2,4
1 x kein Unterschied

TransitionalzellCa:
1 x PFS: +1,5
1 x OS: +2,3

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden vier Onkologika in der ICD-10 Gruppe „bösartige Neubildungen der Harnorgane (C64–C68)“ zugelassen (Tabelle 3.1-11). Drei der vier Neuzulassungen sind für die Indikation Nierenzellkarzinom und einer für die Indikation Transitionalzellkarzinom zugelassen.

Alle zugelassenen Arzneimittel in der Indikation Nierenzellkarzinom erzielten sowohl eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+2 bis +5), als auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+0,9 bis +2,4), mit Ausnahme des Wirkstoffes Everolimus. In diesem Fall konnte kein Unterschied zur Kontrollgruppe betreffend der Dauer des Gesamtüberlebens festgestellt werden.

Das zugelassene Arzneimittel in der Indikation Transitionalzellkarzinom erzielte sowohl eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+1,5), als auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+2,3).

Tabelle 3.1-11: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C64–C68 – Bösartige Neubildungen der Harnorgane, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Everolimus	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	416	3	0	2009
Axitinib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	723	2	0,9	2012
Pazopanib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (Erstlinien- & Zweitlinientherapie)	435	5	2,4	2010
Vinflunine	Fortgeschrittenes/metastasiertes Transitionalzellkarzinom (Zweitlinientherapie)	370	1,5	2,3	2009

Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen.

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten.

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurde ein Onkologikum in der ICD-10 Gruppe „bösartige Neubildungen des Auges, des Gehirns und sonstiger Teile des Zentralnervensystems (C69–C72)“ zugelassen (Tabelle 3.1-12).

Für den Wirkstoff Everolimus standen weder Ergebnisse für den Studienendpunkt Gesamtüberleben, noch für den Studienendpunkt progressionsfreies Überleben zur Verfügung.

ICD-10/C69–C72
1 neues Onkologikum
1 SEGA
1 x PFS?
1 x OS?

Tabelle 3.1-12: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C69–C72 – Bösartige Neubildungen des Auges, des Gehirns und sonstiger Teile des Zentralnervensystems, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Everolimus	Inoperables SEGA	28	NV	NV	2011

Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; NV ... nicht verfügbar; SEGA ... Subependymales Riesenzellastrozytom

¹ *Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten.*

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden drei Onkologika in der ICD-10 Gruppe „bösartige Neubildungen der Schilddrüse und sonstiger endokriner Drüsen (C73–C75)“ zugelassen (Tabelle 3.1-13) – alle für die Indikation bösartige Neubildung der Schilddrüse.

Alle Arzneimittel erzielten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+7,2 bis +14,7). Das Gesamtüberleben wurde durch einen Wirkstoff verlängert (+5,5), wohingegen für die anderen beiden Präparate entweder kein Unterschied zur Kontrollgruppe bestand, oder die Ergebnisse zu diesem Studienendpunkt nicht schätzbar waren.

ICD-10/C73–C75
3 neue Onkologika
3 SchilddrüsenCa

3 x PFS: +7,2–14,7
1 x OS: +5,5
1 x kein Unterschied
1 x nicht schätzbar

Tabelle 3.1-13: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C73–C75 – Bösartige Neubildungen der Schilddrüse und sonstiger endokriner Drüsen, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Lenvatinib	differenziertes Schilddrüsenkarzinom	392	14,7	NS	2015
Vandetanib	Inoperables lokal fortgeschrittenes/metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	331	11,2	0	2012
Cabozantinib	Fortschreitendes & lokal inoperables medulläres Schilddrüsenkarzinom	330	7,2	5,5	2014

Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; NS ... nicht schätzbar

¹ *Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten.*

**ICD-10/C81–C96
29 neue Onkologika:**

9 ALL
5 AML
6 NHL
1 HL
7 MM
1 ALCL

ALL:
4 x PFS: +5,2–22,5
3 x PFS?
2 x nicht erreicht
6 x OS?
1 x kein Unterschied
2 x nicht erreicht

AML:
1 x PFS: +1,6
4 x PFS?
1 x OS: +2,7
4 x OS?

NHL:
3 x PFS: +2,7–20
2 x PFS?
1 x nicht erreicht
2 x OS: +2,5–2,6
2 x OS?
1 x kein Unterschied
1 x nicht erreicht
1 x nicht erreicht

HL:
1 x PFS?
2 x OS?

MM:
5 x PFS: +0,3–18
1 x PFS?
1 x kein Unterschied
1 x OS: +4,1
1 x OS: -1
2 x OS?
1 x nicht erreicht
2 x nicht schätzbar

ALCL:
1 x PFS?
2 x OS?

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden 29 Onkologika in der ICD-10 Gruppe „bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (C81–C96)“ zugelassen (vgl. Tabelle 3.1-14). Die 29 Wirkstoffe verteilen sich auf die acht Indikationen wie folgt: akute lymphatische Leukämie (neun), akute myeloische Leukämie (fünf), Non-Hodgkin-Lymphom (sechs), Hodgkin-Lymphom (einer), multiples Myelom (sieben) und anaplastisch-großzelliges Lymphom (einer).

Für sechs der neun zugelassenen Arzneimittel in der Indikation akute lymphatische Leukämie (ALL) standen keine Ergebnisse betreffend des Gesamtüberlebens zur Verfügung. Ein Wirkstoff erzielte keine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe und zwei Präparate erreichten den Studienendpunkt nicht. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens waren für drei Wirkstoffe keine Ergebnisse verfügbar und zwei erreichten den Studienendpunkt nicht. Hingegen erzielten vier Präparate eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+5,2 bis +22,5).

Für vier der fünf zugelassenen Arzneimittel in der Indikation akute myeloische Leukämie standen weder Ergebnisse zu dem Studienendpunkt Gesamtüberleben, noch zum progressionsfreien Überleben zur Verfügung. Ein Wirkstoff erzielte sowohl eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+2,7), als auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+1,6).

Drei der sechs Wirkstoffe, welche für die Indikation Non-Hodgkin-Lymphom zugelassen wurden, erzielten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (+2,7 bis +20). Demgegenüber waren keine Ergebnisse zu diesem Studienendpunkt für zwei Präparate verfügbar und ein Wirkstoff erreichte den Studienendpunkt progressionsfreies Überleben nicht. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielten zwei Präparate (+2,5 bis +2,6), hingegen erzielte ein Wirkstoff keine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für zwei der sechs Onkologika waren keine Ergebnisse zu diesem Studienendpunkt verfügbar und ein Wirkstoff erreichte den Studienendpunkt Gesamtüberleben nicht.

Für den Wirkstoff, welcher für die Indikation Hodgkin-Lymphom zugelassen wurde, waren weder Ergebnisse zu dem Studienendpunkt progressionsfreies Überleben, noch zu dem Studienendpunkt Gesamtüberleben verfügbar.

Einer der sieben Wirkstoffe, welche für die Indikation multiples Myelom zugelassen wurde, erzielte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+4,1), wohingegen ein Wirkstoff eine Verkürzung des Gesamtüberlebens aufwies (-1). Für zwei Präparate waren keine Ergebnisse zu dem Studienendpunkt Gesamtüberleben verfügbar, ein Wirkstoff erreichte den Studienendpunkt nicht und für zwei war dieser nicht schätzbar. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielten fünf Wirkstoffe (+0,3 bis +18). Für ein Präparat war kein Ergebnis zu diesem Studienendpunkt verfügbar und ein Wirkstoff erzielte keine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Für das Präparat der Indikation anaplastisch-großzelliges Lymphom, waren weder Ergebnisse zu dem Studienendpunkt progressionsfreies Überleben, noch zum Gesamtüberleben verfügbar.

Tabelle 3.1-14: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe C81–C96 – Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Ofatumumab	Refraktäre CLL	223	NV	NV	2010
Blinatumomab	akute lymphoblastische Leukämie	189	NV	NV	2015
Rituximab	CLL (Erstlinientherapie)	817	22,5	NV	2009
Obinutuzumab afutuzumab	CLL (Erstlinientherapie)	781	(1a)15,6; (1b)5,2; (2)11,5	NV	2014
Ibrutinib	CLL	391	NE	NV	2014
Idelalisib	Rezidierte CLL	220	NE	NE	2014
Rituximab	CLL (Zweitlinientherapie)	522	10	NE	2009
Bendamustine	CLL (Erstlinientherapie)	319	13,3	0	2010
6 mercaptopurine monohydrate	ALL	NA	NV	NV	2012
Bosutinib	CML	570	NV	NV	2013
Ponatinib	CML	449	NV	NV	2013
Dasatinib	CML (Erstlinientherapie)	519	NV	NV	2010
Nilotinib	CML (Erstlinientherapie)	846	NV	NV	2010
Decitabine	AML (Erstlinientherapie)	485	1,6	2,7	2012
Bendamustine	NHL (Zweitlinientherapie)	100	NV	NV	2010
Bendamustine	NHL (Erstlinientherapie)	162	NV	NV	2010
Rituximab	Follikuläres Lymphom (Erhaltungstherapie)	1.193	NE	NE	2010
Bendamustine	NHL (Erstlinientherapie)	549	20	0	2010
Temsirolimus	Mantelzelllymphom	162	2,9	2,5	2009
Pixantrone dimaleate	Rezidiertes/therapie-refraktäres NHL	140	2,7	2,6	2012
Brentuximab	Rezidiertes/therapie-refraktäres Hodgkin-Lymphomen	102	NV	NV	2012
Plerixafor	Lymphom & multiples Myelom	302	NV	NV	2009
Lenalidomide	Multiples Myelom (Erstlinientherapie)	459	(11)18; (12)1	NV	2012
Panobinostat	Rezidiertes multiples Myelom	768	7,8	NE	2015
Pomalidomide	Rezidiertes & therapie-refraktäres multiples Myelom	455	0,3	NS	2013
Carfilzomib	Multiples Myelom	781	8,6	NS	2015
Bendamustine	Multiples Myelom (Erstlinientherapie)	131	0	(-) 1	2010
Pomalidomide	Rezidiertes & therapie-refraktäres multiples Myelom	455	1,8	4,1	2013
Brentuximab	Rezidiertes/therapie-refraktäres ALCL	58	NV	NV	2013

ALCL ... anaplastisch-großzellige Lymphom; ALL ... akute lymphatische Leukämie; AML ... akute myeloische Leukämie; CLL ... Chronische lymphatische Leukämie; CML ... chronische myeloische Leukämie; (I1), (I2), (1a), (1b), (2) ... Interventionsgruppen der jeweiligen Studien; Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; NE ... nicht erreicht; NHL ... Non-Hodgkin-Lymphom; NS ... nicht schätzbar; NV ... nicht verfügbar;

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten (M).

ICD-10/D37–D48 2 neue Onkologika 1 PV 1 PMF & post – PV Myelofibrose & post-ET-Myelofibrose	<p>Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden zwei Onkologika in der ICD-10 Gruppe „Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens (D37–D48)“ zugelassen (Tabelle 3.1-15). Eine der beiden Neuzulassungen ist für die Indikation Polycythaemia vera (PV) zugelassen und der andere für die Indikation primäre Myelofibrose (PMF), post-polycythaemia-vera Myelofibrose und post-essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose.</p>
PV: 1 x PFS? 2 x OS?	<p>Für den Wirkstoff der Indikation Polycythaemia vera waren weder Ergebnisse zu dem Studienendpunkt progressionsfreies Überleben, noch zu dem Studienendpunkt Gesamtüberleben verfügbar.</p>
PML & post – PV Myelofibrose & post-ET-Myelofibrose: 1 x PFS? 1 x OS: +1	<p>Das zugelassene Arzneimittel in der Indikation primäre Myelofibrose, post-polycythaemia-vera Myelofibrose und post-essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose erzielte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (+1), hingegen waren keine Ergebnisse bezüglich des Studienpunktes progressionsfreies Überleben verfügbar.</p>

Tabelle 3.1-15: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppe D37–D48 – Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Ruxolitinib	PV	221	NV	NV	2015
Ruxolitinib	PMF & post-PV Myelofibrose & post-ET-Myelofibrose	309	NV	1	2012

ET ... essentielle Thrombozythämie; Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; NV ... nicht verfügbar; PMF ... primäre Myelofibrose; PV ... Polycythaemia vera;

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten.

ICD-10/D37–D48 1 neues Onkologikum 1 MDS & AML	<p>Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden ein Onkologikum in den ICD-10 Gruppen „Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens (D37–D48)“ und „bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (C81–C96)“ zugelassen (Tabelle 3.1-16). Die Neuzulassung ist für die Indikationen myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) zugelassen.</p>
1 x PFS? 1 x OS: +2,1 1 x OS?	<p>Für den Wirkstoff waren keine Ergebnisse zu dem Studienendpunkt progressionsfreies Überleben verfügbar. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte eine Interventionsgruppe des Präparates eine Verlängerung (+2,1), hingegen waren keine Ergebnisse betreffend der anderen Interventionsgruppe verfügbar.</p>

Tabelle 3.1-16: Seit 2009 zugelassene Onkologika in ICD-10 Gruppen D37–D48 – Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens & C81–C96 – Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, Reihung nach Verlängerung im Gesamtüberleben

Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung ¹ (M)		Jahr d. Zlg.
			mPFS	mOS	
Lenalidomide	Myelodysplastisches Syndrom & AML	204	NV	(1)2,1; (12)NV	2013

AML ... akute myeloische Leukämie;; Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; M ... Monate; MDS ... myelodysplastisches Syndrom; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der StudienteilnehmerInnen; NV ... nicht verfügbar

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten.

3.2 Methoden(entwicklung) zur Nutzenbewertung neuer Onkologika

3.2.1 Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) – Magnitude of Clinical Benefit Scale

Die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) ist die führende Fachgesellschaft in Europa. Sie hat sich verpflichtet, die Weiterentwicklung der medizinischen Onkologie und einen multidisziplinären Zugang zur Krebstherapie zu fördern. Seit der Gründung der ESMO im Jahre 1975 als eine gemeinnützige Organisation ist es ihre Mission, Krebstherapien und Heilungschancen für KrebspatientInnen zu verbessern [18].

Mittels Clinical Practice Guidelines (CPGs) gibt die ESMO, auf Grundlage der Erkenntnisse der evidenzbasierten Medizin, Empfehlungen zu den besten Standards der Krebstherapie ab [19]. Insgesamt stehen 13 CPGs für unterschiedlich lokalisierte Neubildungen zur Verfügung. Zusätzlich entwickelte die ESMO eine Skala (ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS), welche es ermöglicht, den Umfang des klinischen Nutzens einer neuen Krebstherapie transparent zu bestimmen. Des Weiteren gewährleistet diese eine standardisierte und reproduzierbare Vorgehensweise für die Stratifikation eines klinischen Nutzens [20].

Die ESMO-MCBS Version 1 wurde ausschließlich für solide Tumore entwickelt und ist nur bei komparativen Studienergebnissen anwendbar. Folglich kann der Umfang des klinischen Nutzens von einarmigen Studienergebnissen nicht untersucht werden. Die ESMO-MCBS unterscheidet in ihren Bewertungsskalen grundsätzlich zwischen kurativen (Bewertungsgrade A–C) und palliativen Krebstherapien (Bewertungsgrade 1–5) (vgl. Tabelle 3.2-1 und Tabelle 3.2-2).

Für die Bewertung neuer potentiell kurativer und adjuvanter Therapien steht eine Skala (Form 1) zur Verfügung. Diese bewertet den primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS, in Prozent) einer neuen Krebstherapie, oder, falls dieser nicht vorliegt, wird die Hazard Ratio (HR) des krankheitsfreie Überleben (DFS) für die Bewertung herangezogen [21]. Der Grad A wird vergeben, wenn das neue Präparat eine Verbesserung von $> 5\%$ im Überleben nach mindestens 3 Jahren aufweist oder die HR des primären Endpunktes krankheitsfreies Überleben $< 0,65$ liegt. Erzielt eine neue Krebstherapie eine Verbesserung von $< 3\%$ im Überleben nach mindestens 3 Jahren oder liegt die HR des krankheitsfreien Überlebens $> 0,8$, wird der Grad C vergeben (vgl. Tabelle 3.2-1).

führende europäische Fachgesellschaft

Ziel: Verbesserung der Krebstherapien und Heilungschancen

evidenzbasierte CPGs

Empfehlungen zu den besten Standards der Krebstherapie

standardisierte Stratifikation des klinischen Nutzens

Untersuchung von komparativen Studienergebnissen

kurative vs. palliative Krebstherapie

Bewertungen von kurativen & adjuvanter Therapien aufgrund von OS oder DFS

Grad A:
 $> 5\%$ OS nach ≥ 3 Jahren
HR DFS $< 0,65$

Tabelle 3.2-1: ESMO-MCBS Evaluation Form 1 – Adjuvante oder neue potentiell kurative Therapien

Form 1 – Primäre Endpunkte OS oder DFS	
Grad A	> 5 % OS nach ≥ 3 Jahren
	HR des primären Endpunktes DFS < 0,65
Grad B	≥ 3 % OS nach ≥ 3 Jahren
	HR des primären Endpunktes DFS zwischen 0,65–0,8
	Nicht-Unterlegenheit („non inferior“) des OS od. DFS, jedoch reduzierte toxische Wirkung od. Verbesserung von QoL
	Nicht-Unterlegenheit („non inferior“) des OS od. DFS, jedoch reduzierte Therapiekosten als definiertes Studienergebnis
Grad C	< 3 % OS nach ≥ 3 Jahren
	HR des primären Endpunktes DFS > 0,8

DFS ... krankheitsfreies Überleben; HR ... Hazard Ratio; OS ... Gesamtüberleben; QoL ... Lebensqualität.

Adaptiert von ESMO 2015 [21].

Form 2a-2c für die Bewertung von palliativen Krebstherapien	Drei verschiedene Skalen (Form 2a-2c) stehen bei der Bewertung von palliativen Krebstherapien zur Verfügung, wobei die Wahl der richtigen Skala abhängig vom vorliegenden primären Endpunkt einer Studie ist. Ist die durchschnittliche Lebenserwartung mit der Standardtherapie unter einem Jahr wird der Grad 4 vergeben, wenn eine mediane Überlebenszeit ≥ 3 Monaten vorliegt UND die HR des OS $\geq 0,65$ liegt. Hingegen wird der Grad 1 vergeben, wenn eine neue Krebstherapie eine mediane Überlebenszeit von < 1,5 Monaten erzielt oder die HR des OS > 0,7 liegt. In bestimmten Fällen kann es zu up- und downgrades des Grades kommen. Ein Upgrade um 1 Grad würde beispielsweise bei einer statistisch signifikanten Reduktion von Grad 3–4 Toxizitäten auftreten (vgl. Tabelle 3.2-2).
Grad 4: HR $\leq 0,65$ UND Verlängerung um ≥ 3 Monate	
Up- & Downgrades wegen Toxizität möglich	

Tabelle 3.2-2: ESMO-MCBS Evaluation Form 2a-2c – palliative Krebstherapien

Form 2a – Primärer Endpunkt OS		
Grad	mOS der ST ≤ 1 Jahr	mOS der ST > 1 Jahr
Grad 4	HR $\leq 0,65$ UND Verlängerung um ≥ 3 M	HR $\leq 0,70$ UND Verlängerung um ≥ 5 M
	Erhöhung der 2-Jahres-Überlebensrate um ≥ 10 %	Erhöhung der 3-Jahres-Überlebensrate um ≥ 10 %
Grad 3	HR $\leq 0,65$ UND Verlängerung um 2,5–2,9 M	HR $\leq 0,70$ UND Verlängerung um 3–4,9 M
	Erhöhung der 2-Jahres-Überlebensrate um 5–< 10 %	Erhöhung der 3-Jahres-Überlebensrate um 5–< 10 %
Grad 2	HR > 0,65–0,70 ODER Verlängerung um 1,5–2,4 M	HR > 0,70–0,75 ODER Verlängerung um 1,5–2,9 M
	Erhöhung der 2-Jahres-Überlebensrate um 3–< 5 %	Erhöhung der 3-Jahres-Überlebensrate um 3–< 5 %
Grad 1	HR > 0,70 ODER Verlängerung um < 1,5 M	HR > 0,75 ODER Verlängerung um < 1,5 M
	Erhöhung der 2-Jahres-Überlebensrate um < 3 %	Erhöhung der 3-Jahres-Überlebensrate um < 3 %
Gradanpassung: Verbesserung des sekundären Endpunktes QoL oder/und statistisch signifikant weniger Grad 3–4 Toxizitäten → upgrade um 1 Grad		

Form 2b – Primärer Endpunkt PFS		
Grad	mPFS der ST ≤ 6 M	mPFS der ST > 6 M
Grad 3	HR ≤ 0,65 UND Verlängerung um ≥ 1,5 M	HR ≤ 0,65 UND Verlängerung um ≥ 3 M
Grad 2	HR ≤ 0,65 aber Verlängerung um < 1,5 M	HR ≤ 0,65 aber Verlängerung um < 3 M
Grad 1	HR > 0,65	HR > 0,65
Gradanpassung: ❖ Verbesserung des sekundären Endpunktes QoL oder/und statistisch signifikant weniger Grad 3–4 Toxizitäten → upgrade um 1 Grad ❖ Verbesserung des PFS, jedoch keine Verbesserung des QoL oder der Grad 3–4 Toxizitäten → downgrade um 1 Grad ❖ Aufweisen von inkrementalen Toxizitäten (Grad 3 Neurotoxizität >10 %, toxischer Tod >2 % usw.) → downgrade 1 Grad ❖ Weist der sekundäre Endpunkt OS einer Studie eine Verbesserung auf, wird für die Bestimmung des Grades Form 2a angewendet		
Form 2c		
Primärer Endpunkt Toxizität od. QoL und Nicht-Unterlegenheitsstudien		
Grad 4	Reduzierte Toxizität oder Verbesserung des QoL mit der Evidenz einer statistischen Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit des PFS/OS	
Grad 3	Verbesserung einiger Symptome ohne Evidenz für ein verbessertes Gesamt-QoL	
Primärer Endpunkt RR		
Grad 2	Verbesserung des RR um ≥ 20 % aber keine Verbesserung von Toxizität/QoL/PFS/OS	
Grad 1	Verbesserung des RR um < 20 % aber keine Verbesserung von Toxizität/QoL/PFS/OS	

HR ... Hazard Ratio; M ... Monat; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; OS ... Gesamtüberleben; PFS ... progressionsfreies Überleben; QoL ... Lebensqualität; RR ... Ansprechrate; ST ... Standardtherapie. Adaptiert von ESMO 2015.

Die Bewertungsgrade A & B bei kurativer Therapieanwendung und 4 & 5 bei palliativer Therapieanwendung beschreiben einen hohen Grad des klinischen Nutzens. Arzneimittel, welche in diese Klassen fallen, sollten folglich einer zusätzlichen Kosteneffektivitätsbewertung unterzogen werden. In weiterer Folge werden diese Arzneimittel in die ESMO Empfehlungen aufgenommen [21].

hoher klinischer Nutzen:
A & B (kurativ)
4 & 5 (palliativ)

3.2.2 American Society of Clinical Oncology (ASCO): Value Framework

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO), gegründet 1964, ist ein Netzwerk von nahezu 40.000 ÄrztInnen aus diversen Bereichen der Onkologie. Zu ihren Zielen zählen die Förderung der Krebsforschung, des Zuganges zu hochwertigen Krebstherapien, die Weiterbildung von OnkologInnen und die Dissemination von Informationen an PatientInnen [22].

Um ein Konzept zur Bewertung des Nutzens von neuen Krebstherapien zu entwickeln, wurde die Value in Cancer Care Task Force 2007 ins Leben gerufen [23]. Diese präsentierte 2015 das vorläufige ASCO Value Framework, welches neue Arzneimittel mit den bestehenden Behandlungsstandards vergleicht. Das ASCO Value Framework bewertet den Nutzen einer Krebstherapie nach folgenden Kriterien: klinischer Nutzen (Wirksamkeit), Toxizität (Sicherheit) und Therapiekosten (Effizienz). Bisher wurden zwei verschiedene ASCO Value Frameworks entwickelt, wovon eines bei neuen Krebstherapien für fortgeschrittene Erkrankungen und eines bei potenziell kurativen oder adjuvanten Krebstherapien angewandt wird. Im Allgemeinen werden nur Studienergebnisse aus randomisierten Studien untersucht, wobei statistische Signifikanz der Studienergebnisse keine Voraussetzung ist [24]. Des Weiteren werden sowohl Punktschätzer als auch unkontrollierte Daten berücksichtigt [25].

Netzwerk von
~40.000 ÄrztInnen

Bewertung des Nutzens
von Krebstherapien
(ASCO Value Framework)

3 Bewertungskategorien:
Klinischer Nutzen,
Toxizität & Kosten

fortgeschrittene und
kurative Erkrankungen

statistische Signifikanz
von Studien keine
Voraussetzung

Tabelle 3.2-3: ASCO Value Framework für fortgeschrittene Erkrankungen

Nettonutzen (max. 130 Punkte)	Klinischer Nutzen (Punkte: 0 bis 80)				
	1) Verlängerung des mOS ¹ (%)		2) Verlängerung des mPFS (%)		3) RR (CR+PR)
	1: >0–24 % 2: 25–49 % 3: 50–75 % 4: 76–100 %	5: Bei Verdoppelung der medianen Lebenszeit, auch ein 50 %ig höherer Anteil an überlebenden PatientInnen	1: >0–24 % 2: 25–49 % 3: 50–75 % 4: 76–100 %	5: Bei Verdoppelung des medianen progressionsfreien Überlebens, auch ein 50 %ig höherer Anteil an überlebenden od. ohne Progression auftretenden PatientInnen	1: >0–20 % 2: 21–40 % 3: 41–60 % 4: 61–80 % 5: 81–100 %
	Toxizität				
	Vergleich der Anzahl der Grad 3–5 Toxizitäten in Prozent (Punkte: -20 bis 20)				
	Mehr ⊗ -20 (75–100 %) ⊗ -10 (50–74 %)	Kein Unterschied ⊗ 0		Weniger ⊗ +20 (75–100 %) ⊗ +10 (50–74 %)	
	Bonuspunkte				
⊗ statistisch signifikanter Unterschied in der Linderung der Symptome (+10 Punkte)					
⊗ statistisch signifikanter Unterschied bezüglich therapiefreier Intervalle (5 – 20 mögliche Punkte)					
Therapiekosten					

CR ... komplette Ansprechrate; DFS ... krankheitsfreies Überleben, HR ... Hazard Ratio; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes progressionsfreies Überleben; PR ... partielle Ansprechrate; RR ... Ansprechrate

¹ Falls das mOS nicht vorhanden ist, wird das mPFS herangezogen; ist das mPFS auch nicht verfügbar, wird die RR verwendet. Adaptiert von ASCO 2015 [24].

gesundheitlicher Nettonutzen & Therapiekosten	Beide Frameworks unterteilen sich in zwei Bereiche: den gesundheitlichen Nettonutzen eines neuen Arzneimittels (klinischer Nutzen und Toxizität) und die jeweiligen Therapiekosten (Patientenkosten und Anschaffungskosten) (vgl. Tabelle 3.2-3 und Tabelle 3.2-4).
Gewichtete Bewertung von OS/PFS/RR	Im Falle des Frameworks für fortgeschrittene Erkrankungen wird die Gesamtpunktezahl des Bereiches gewichtet. Dies erfolgt in Abhängigkeit der Aussagekraft eines Studienendpunktes, wobei das Gesamtüberleben (OS) die höchste Aussagekraft aufweist, gefolgt von progressionsfreien Überleben (PFS) und der Ansprechrate (RR) (vgl. Tabelle 3.2-3). Andere Studienendpunkte werden nur für die Bewertung herangezogen, wenn keine OS Daten vorliegen.
Verdoppelung der Überlebenszeit + 50 % höherer Anteil an Überlebenden – Score 5	Erreicht nun eine neue Krebstherapie nicht nur eine Verdoppelung der medianen Überlebenszeit, sondern auch einen um 50 %-igen höheren Anteil an überlebenden PatientInnen im Unterschied zur Vergleichstherapie, wird ein Score von 5 vergeben. Da dieser Studienendpunkt eine hohe Aussagekraft hat, wird er auch dementsprechend gewichtet (Multiplikation mit 16). Dies würde zu dem höchstmöglichen Score (80 Punkte) des Bereiches klinischer Nutzen führen.
OS hat die höchste Aussagekraft, damit höchste Gewichtung	
75–100 %-ige Verringerung der Grad 3–5 Toxizitäten – Score 20	Der Score des Bereiches Toxizität einer neuen Krebstherapie wird durch die Anzahl der Grad 3–5 Toxizitäten bestimmt. Weist ein neues Präparat eine 75–100 %-ige Verringerung der Grad 3–5 Toxizitäten auf, wird der maximal Score (20 Punkte) des Bereiches erzielt [24]. Außerdem können Bonuspunkte im Bereich des gesundheitlichen Nettonutzens vergeben werden. Diese finden ihre Anwendung bei Präparaten, welche entweder einen statistisch signifikanten Unterschied in der Linderung der Symptome (10 Punkte) oder bezüglich therapiefreier Intervalle (5–20 mögliche Punkte) im Gegensatz zur Vergleichstherapie erzielen (vgl. Tabelle 3.2-3) [26].
Bonuspunkte für die Linderung der Symptome + therapiefreie Intervalle	

Tabelle 3.2-4: ASCO Value Framework für potenziell kurative oder adjuvante Krebstherapien

Nettonutzen (max. 100 Punkte)	Klinischer Nutzen (Punkte: 0 bis 80)	
	1) HR OS ¹ (max. 80 Punkte; Scores: 1–5)	2) HR DFS (max. 60 Punkte; Scores: 0–4)
	1: >0,85 2: 0,84–0,71 3: 0,70–0,55 4: 0,54–0,21 5: <0,20	0: >0,85 1: 0,84–0,71 2: 0,70–0,55 3: 0,54–0,21 4: <0,20
	Toxizität	
	Vergleich der Anzahl der Grad 3–5 Toxizitäten (%) (Punkte: -20 bis +20)	
	Mehr ✱ -20 (75–100 %) ✱ -10 (50–74 %)	Kein Unterschied ✱ 0 Weniger ✱ +20 (75–100 %) ✱ +10 (50–74 %)
Therapiekosten		

DFS ... krankheitsfreies Überleben, HR ... Hazard Ratio; OS ... Gesamtüberleben

¹ Falls der HR des OS nicht vorhanden ist, wird der HR des DFS für die Bestimmung des klinischen Nutzens herangezogen. Adaptiert von ASCO 2015.

Im Falle des Frameworks für kurative Behandlungen wird für die Bewertung des klinischen Nutzens der HR des OS herangezogen. Sollte dieser nicht vorliegen, werden die Ergebnisse zum HR des krankheitsfreien Überleben (DFS) herangezogen. Die Gewichtung der Gesamtpunktezahle des Bereiches erfolgt wieder in Abhängigkeit der Aussagekraft eines Studienendpunktes. Weist eine Studie einen HR des Gesamtüberlebens < 0,20 auf, wird ein Score von 5 vergeben. Da dieser Studienendpunkt eine hohe Aussagekraft hat, wird er auch dementsprechend gewichtet (Multiplikation mit 16). Dies würde zu dem höchstmöglichen Score (80 Punkte) des Bereiches klinischer Nutzen führen. Der Score der Toxizität einer neuen Krebstherapie wird durch die Anzahl der Grad 3–5 Toxizitäten bestimmt. Weist ein neues Präparat eine 75–100 %-ige Verringerung der Grad 3–5 Toxizitäten auf, erzielt es den höchsten Score (20) dieses Bereiches (vgl. Tabelle 3.2-4) [24].

Der so bewertete Nutzen einer neuen Krebstherapie wird in jedem Framework als Gegenüberstellung von gesundheitlichem Nettonutzen und Therapiekosten dargestellt [24].

**gewichtete Bewertung
von HR OS/DFS**

HR OS < 0,20 – Score 5

**75–100 %-ige
Verringerung der
Grad 3–5 Toxizitäten
– Score 20**

**gesundheitlicher
Nettonutzen vs.
Therapiekosten**

3.2.3 Deutschland: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)

seit 2011 AMNOG	Am 1. Januar 2011 trat das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) nach § 35a SGB V in Deutschland in Kraft. Seitdem unterliegen neue Arzneimittel – so auch Krebstherapien – bei Marktzugang einer frühen Bewertung des Zusatznutzens gegenüber den therapeutischen Standards durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Bewertungen erfolgen auf der Grundlage der bereitgestellten Dossiers der Hersteller. Der G-BA beauftragt für die Dossierbewertung das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). An die frühe Nutzenbewertung anschließend wird der Zusatznutzen vom G-BA festgelegt. Kann ein Zusatznutzen festgestellt werden, kommt es in weiterer Folge zu Preisverhandlungen [27]. Falls es hierbei zu keiner Einigung kommt, kann gegebenenfalls eine Kosten-Nutzen-Bewertung erstellt werden.
Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der Standardtherapie	
Preisverhandlungen bei bestätigtem Zusatznutzen	
bedeutende Änderung in Deutschland	AMNOG hat für Deutschland eine bedeutende Änderung gebracht: von einem Free Pricing-Land zu einem Land mit einer gewissen Preisregulierung für bestimmte Produkte, die mit Hilfe der frühen Nutzenbewertung erfolgt. Im ersten Jahr nach Zulassung können die Hersteller ihre Produkte zu den von ihnen festgesetzten, freien Preisen auf den Markt bringen, und erst nach der Nutzenbewertung kommt es zu Preisverhandlungen.
keine Bewertung von Orphan Drugs, außer die jährliche Umsatzgrenze übersteigt 50 Mio. Euro	Im Falle von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) gilt bereits die Zulassung als ein Beleg für den Zusatznutzen. Eine frühe Nutzenbewertung von Orphan Drugs ist nur dann notwendig, wenn die Therapiekosten eine jährliche Umsatzgrenze in der gesetzlichen Krankenversicherung von 50 Millionen Euro übersteigen [27].
bewertet wird der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Grundsätzlich wird bei der frühen Nutzenbewertung nicht der Nutzen oder die Wirksamkeit eines Arzneimittels an sich, sondern der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet [28]. Im Allgemeinen wird der Begriff „Nutzen“ laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in §2 Abs. 2 folgendermaßen definiert: „patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Lebensqualität“ [29].
Definition von „Nutzen“: Patientenrelevanz	
Prüfen von Wahrscheinlichkeit und Ausmaßes eines Zusatznutzens	Mittels der frühen Nutzenbewertung soll sowohl geprüft werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit (Aussagesicherheit), als auch in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Für die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden keine Vorgaben in der AM-NutzenV gemacht, jedoch hat sich eine dreistufige Bewertung etabliert: Anhaltspunkt, Hinweis und Beleg. Wobei der Beleg die größte Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens darstellt [28]. Die Wahrscheinlichkeitsaussagen der Bewertungen des IQWiGs beruhen im Wesentlichen auf Analysen zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial. Aus Einzelstudien können gewöhnlich bestenfalls Hinweise abgeleitet werden [30].
Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt, Hinweis & Beleg	
6 unterschiedliche Ausmaßkategorien	Das Ausmaß des Zusatznutzens soll gemäß den Kategorien der AM-NutzenV beschrieben werden: erheblicher, beträchtlicher, geringer, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, kein Zusatznutzen belegt, Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie) (vgl. Tabelle 3.2-5) [30].

Tabelle 3.2-5: Ausmaßkategorien gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung

Ausmaßkategorie	AM-NutzenV (§ 5 Abs.7)
Erheblicher Zusatznutzen	Nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens ..., insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen
Beträchtlicher Zusatznutzen	Eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens ..., insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen
Geringer Zusatznutzen	Eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen
Nicht quantifizierbarer ¹ Zusatznutzen	Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt
Kein Zusatznutzen belegt ²	Es ist kein Zusatznutzen belegt
Geringerer Nutzen	Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Adaptiert von Stefan Lange 2015 [28]

¹ „nicht quantifizierbar“ kann grundsätzlich alle Ausmaßkategorien von gering bis erheblich umfassen.

² Keine Wahrscheinlichkeitsaussage wird für diese Kategorie getroffen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird mittels einer vom IQWiG entwickelten Operationalisierung bestimmt [30, 31]. In Abhängigkeit von der Schwere der zu betrachtenden Endpunkte und der Ausmaßkategorie wurden Schwellenwerte, welche unterschritten werden müssen, für Konfidenzgrenzen von Effektschätzungen festgelegt (vgl. Tabelle 3.2-6). Umso größer das Ausmaß des Zusatznutzens ist, desto kleiner der Schwellenwert (größere Entfernung zu 1).

Im Falle der Gesamtmortalität wird das Ausmaß des Zusatznutzens als erheblich bezeichnet, wenn der Schwellenwert unter 0,85 liegt. Liegt hingegen der Schwellenwert des Endpunktes Gesamtmortalität zwischen 0,95 und 1, kann ein geringer Zusatznutzen festgestellt werden. Im Unterschied dazu entscheidet der G-BA von Fall zu Fall auf Grundlage der Ausführungen der AM-NutzenV und folgt nicht der Operationalisierung des IQWiGs [28].

**Schwellenwerte
für Konfidenzgrenzen
von Effektschätzern**

**Gesamtmortalität
<0,85 erheblich
<1 gering**

Tabelle 3.2-6: Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts

		Zielgrößenkategorie		
		Gesamtmortalität	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität ¹	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Ausmaß- kategorie	Erheblich	0,85	0,75 und Risiko $\geq 5\%$ ²	Nicht besetzt
	Beträchtlich	0,95	0,90	0,80
	Gering	1,00	1,00	0,90

Adaptiert von IQWiG 2015 [30]

¹ Voraussetzung: Verwendung eines validierten bzw. etablierten Instrumentes sowie eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums.

² Das Risiko muss für mind. eine der beiden zu vergleichenden Gruppen mind. 5 % betragen.

Subgruppenanalysen für betroffene Patientengruppen	Ein weiterer wichtiger Bestandteil der frühen Nutzenbewertung ist die Subgruppenanalyse, da laut AM-NutzenV der Zusatznutzen für die betroffenen Patientengruppen angegeben werden muss [32]. Eine besondere Herausforderung bei der frühen Nutzenbewertung entsteht durch die vorgeschaltete Zulassung eines Arzneimittels. Zum Zeitpunkt der Zulassung sind meist nur Studien vorhanden, die sich nach den Anforderungen der Zulassungsbehörden richten, jedoch oft nicht für die frühe Nutzenbewertung geeignet sind [32].
Zulassungsstudien oft nicht geeignet für die frühe Nutzenbewertung	
transparentes Verfahren	Durch die Veröffentlichung aller Daten, welche zur Bewertung eines Zusatznutzens notwendig sind, besticht die frühe Nutzenbewertung nach AMNOG im internationalen Vergleich durch sein transparentes Verfahren [32].
weitere Methoden aus Zeitgründen nicht detailliert beschrieben	Weitere von Fachgesellschaften erarbeitete Methoden wie vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [33] (vgl. Abschnitt 3.3.9 zu NCCN), sowie die von der WHO im Rahmen der Arbeiten zu „Essential Medicines“ und „Access to new medicines“ [34] (vgl. Abschnitt 3.3.7 zur WHO) eingesetzten Methode konnten aus Zeitgründen keine detaillierte Berücksichtigung finden. Auch weitere Methoden vor allem der gesundheitsökonomischen Evaluationen von HTA-Institutionen und/oder der Gesundheitsadministration nationalen nahestehenden Institutionen konnten aus Zeitgründen keine detaillierte Berücksichtigung finden.

3.3 Länderstudien: Nutzenbewertungen und Politiken

3.3.1 Deutschland: Frühe Nutzenbewertung – AMNOG

IQWiG: seit 2011 frühe Nutzenbewertungen von Neuzulassungen	Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, wurde in Deutschland 2011 das AMNOG/Arzneimittelneuordnungsgesetz implementiert, wonach neu zugelassene Medikamente, die in Deutschland refundiert werden, einer frühen Nutzenbewertung unterzogen werden müssen. Orphan Drugs und Medikamente, die bereits vor 2011 am deutschen Markt waren (sog. „Bestandsmarkt“), sind von dieser Regelung ausgenommen. Dies wird allerdings intensiv diskutiert, kritisiert und soll geändert werden [35-38]. Ein weiterer Kritikpunkt am deutschen Prozess der frühen Nutzenbewertung ist, dass dieser zwar methodisch nachvollziehbar ist und die Bewertungen öffentlich zugänglich sind, die Verhandlungen zu den Preisen – sofern ein Zusatznutzen attestiert wurde – aber intransparent bleiben. Eine Auswertung von Preisvereinbarungen resümiert: „bei der Mehrzahl der Präparate liegen die tatsächlich erzielten zusätzlichen Einsparungen im einstelligen Prozentbereich“ [39].
nicht: orphan drugs, Bestandsmarkt, keine gesÖk Bewertungen	
bislang 36 Bewertungen zu Onkologika:	Im Zuge der Einführung des AMNOG wurde – um diese vom IQWiG durchgeführten Frühbewertungen nachvollziehbar und unangreifbar zu machen – eine transparente Methode entwickelt (vgl. Abschnitt 3.2.3). Zwischen 2011 und Jänner 2016 wurden demnach 36 onkologische Medikamente (resp. Indikationen) bewertet, davon 11 ohne und 6 mit geringem Zusatznutzen, 9 mit beträchtlichem und 8 mit erheblichem Zusatznutzen; 2 Medikamente wurden mit „nicht quantifizierbarem Nutzen“ (vgl. Tabelle 3.3-1) beurteilt.
47 % ohne/geringer Zusatznutzen	
Surrogatendpunkte nicht anerkannt	In einer Analyse von 23 Onkologika-Nutzenbewertungen zur Akzeptanz von Endpunkten durch die Bewertungsinstitution IQWiG und den Entscheidungsträger G-BA zeigte sich, dass Surrogatendpunkte wie progressionsfreies Überleben oder Ansprechrate in 80 % der Fälle als klinisch relevante (und valide) Endpunkte abgelehnt wurden und daher bei der Bewertung unberücksichtigt blieben [40].

Tabelle 3.3-1: Deutschland: Übersicht über die frühen Nutzenbewertungen onkologischer Medikamente und deren (Zusatz-)Nutzen

Wirkstoff	Indikation	Datum Bewertung	Max. Zusatznutzen ²	Wahrscheinlichkeit	Max. Zusatznutzen OS ³	Zusatznutzen QoL/Symptome ja/nein ²
Trametinib	Nicht resezierbares/metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Jänner 2016	Kein Zusatznutzen	-	-	-
Pomalidomid	Rezidiertes, refraktäres multiples Myelom	Jänner 2016	Kein Zusatznutzen	-	-	-
Ceritinib	fortgeschrittenes, ALK-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinoms (NSCLC)	Oktober 2015	Kein Zusatznutzen	-	-	-
Idelalisib	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)	Jänner 2015	Kein Zusatznutzen	-	-	-
Idelalisib	Refraktäres follikuläres Lymphom	Jänner 2015	Kein Zusatznutzen	-	-	-
Ipilimumab	Nicht resezierbares/metastasiertes malignes Melanom	März 2014	Kein Zusatznutzen	-	-	-
Dabrafenib	Nicht resezierbares/metastasiertes malignes Melanom	Jänner 2014	Kein Zusatznutzen	-	Kein Zusatznutzen	nein
Vismodegib	Metastasiertes/lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom	Nov 2013	Kein Zusatznutzen	-	-	-
Pixantron	Mehrfach rezidiertes/therapierefraktäres, aggressives B-Zell NHL	März 2013	Kein Zusatznutzen	-	-	-
Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	Feb 2012	Kein Zusatznutzen	-	Nicht quantifizierbar	-
Vandetanib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	Juni 2012	Kein Zusatznutzen	-	-	-
Regorafenib	Metastasiertes Kolorektalkarzinom (mCRC)	Jänner 2014, Jänner 2016	Gering	Anhaltspunkt	beträchtlich	-
Pertuzumab	HER2-positives lokal fortgeschrittenes, entzündliches/frühes Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Dez 2015	Gering	Anhaltspunkt	kein ZN	-
Vandetanib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	Juni 2013	Gering	Anhaltspunkt	Kein Zusatznutzen	ja
Aflibercept	Metastasiertes Kolorektalkarzinom (mCRC)	Juni 2013	Gering	Hinweis	beträchtlich	-
Nintedanib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes nicht-kleinzelliges Adenokarzinom der Lunge	April 2015	Gering	Hinweis	Gering	(ja) ³
Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	Nov 2014	Gering	Beleg	beträchtlich	nein
Crizotinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	Feb, Mai 2013	Beträchtlich	Anhaltspunkt	Kein Zusatznutzen	ja
Abirateron	Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)	April 2013	Beträchtlich	Anhaltspunkt	gering	ja
Axitinib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	Jänner 2013	Beträchtlich	Anhaltspunkt	Kein Zusatznutzen	nein

Wirkstoff	Indikation	Datum Bewertung	Max. Zusatznutzen ²	Wahrscheinlichkeit	Max. Zusatznutzen OS ³	Zusatznutzen QoL/Symptome ja/nein ²
Abirateron	Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)	Jänner 2012, Juli 2013	Beträchtlich	Hinweis bzw. Anhaltspunkt	beträchtlich	ja
Pemprolizumab	fortgeschrittenes (nicht resezierbares/metastasierendes) Melanom	Nov 2015	Beträchtlich	Hinweis	gering	nein
Ruxolitinib	Myelofibrose mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	August 2014	Beträchtlich	Hinweis	Nicht quantifizierbar	ja
Vemurafenib	Nicht resezierbares/metastasiertes malignes Melanom	Juni 2012, Dez 2013	Beträchtlich	Hinweis	erheblich	nein
Ipilimumab	Nicht resezierbares/metastasiertes malignes Melanom (Zweitlinie)	Mai 2012	Beträchtlich	Hinweis	erheblich	nein
Cabazitaxel	Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)	Jänner 2012	Beträchtlich	Hinweis	erheblich	nein
Pertuzumab	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	Juli 2013	Erheblich	Anhaltspunkt	erheblich	-
Nivolumab	lokal fortgeschrittenes/metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie	Nov 2015	Erheblich	Hinweis	erheblich	-
Dabrafenib/Trametinib	Nicht resezierbares/metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Jänner 2016	Erheblich	Hinweis	erheblich	ja
Nivolumab	fortgeschrittenes (nicht resezierbares/metastasierendes) Melanom	Oktober 2015, Jänner 2016	Erheblich	Hinweis	erheblich	-
Afatinib	lokal fortgeschrittenes/metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen	Feb 2014, August 2015	Erheblich	Hinweis	erheblich	ja
Enzalutamid	Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)	Dez 2013, April 2015	Erheblich	Hinweis	Erheblich	ja
Radium-223	Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)	April 2014	Erheblich	Hinweis	erheblich	ja
Trastuzumab Emtansin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	April 2014	Erheblich	Hinweis	beträchtlich	ja
Ruxolitinib	Polycythaemia vera	Juli 2015	Nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	ja
Sipuleucel-T	Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)	Jänner 2015	Nicht quantifizierbar	Hinweis	Nicht quantifizierbar	nein

CLL ... chronische lymphatische Leukämie; EGFR ... Epidermal Growth Factor Receptor; mCRC ... metastasiertes Kolorektalkarzinom; NHL ... Non- Hodgkin Lymphom; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS ... Gesamtüberleben; QoL ... Lebensqualität

¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens in Monaten (M),

² in mind. einer Teilpopulation bzw. Subgruppe, ³ in Subgruppen aber auch überwiegend Nachteile,

* ggf. geeignet, Quelle: Lange 2015 [28], eigene Ergänzungen (update seit Publikation)

3.3.2 England und Wales: NICE und Cancer Drug Fund

In England werden alle Arzneimittel (für den niedergelassenen wie stationären Bereich), die im öffentlichen Gesundheitswesen finanziert werden, zentral vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) auf ihren therapeutischen Nutzen und ihre Kosten-Effektivität bewertet. Eine positive Empfehlung durch NICE ist Voraussetzung für die Finanzierung durch das National Health Service (NHS). In einer Analyse von NICE-Empfehlungen (2014) zu 66 Onkologika zeigten sich zu 56 % negative Empfehlungen, Tendenz zunehmend [41]. Obwohl Budget-Impact-Analysen kein Teil der NICE-Bewertungen sind, zeigt sich eine Korrelation zwischen negativen Empfehlungen und hohem Budget-Impact [42].

Da negative NICE Empfehlungen zu Onkologika den Zugang zu ebendiesen ausschließen, und zudem der öffentliche Druck zugunsten der Finanzierung von neuen Krebsmedikamenten auch in England groß ist, wurde 2011 ein Sondertopf, der „Cancer Drugs Fund (CDF)“ zur Finanzierung von Krebsmedikamenten eingerichtet und mit 340 Mio £ (447 Mio €) pro Jahr dotiert (<http://www.cancerresearchuk.org/>). Der Schwellwert für end-of-life Medikamente ist bei £ 50.000 per quality adjusted life year/QALY angesetzt.

Auch im CDF wird eine Prioritätenliste erstellt und regelmäßig aktualisiert. Im November 2015 waren 33 Medikamente in 48 Indikationen gelistet [43]. Nach der Ankündigung im September 2015, 16 Medikamente (in 23 Indikationen) von der CDF-Liste zu nehmen, wurde die Entscheidung für einige Medikamente (Trastuzumab emtansine, Bevacizumab nur bei ZervixCa, nicht aber bei CRC und MammaCa, Bosutinib bei CML, Ibrutinib bei CLL und MCL, Brentuximab bei NHL, HL) nach Preisverhandlungen revidiert [44]. Der CDF wird seit langem kritisch diskutiert [45, 46], weil er die Rolle von NICE unterminierte, weil es der Erkrankung Krebs im Vergleich zu anderen Erkrankungen eine besondere Rolle [47] gab und weil die Ausgaben stark und unkontrolliert zunahmen, aber nicht systematisch relevante Daten gesammelt wurden.

Der CDF sollte im März 2016 auslaufen, wurde aber nun neu verhandelt. Zukünftig sollen nur jene Medikamente unter „conditional coverage“ und „managed access“ auf der CDF-Liste sein, für die die Herstellerfirma Routinedaten sammelt (und transparent zur Verfügung stellt) [46, 48]. Ab Juli 2016 werden jene Onkologika, die eine „conditional recommendation“ von NICE bekommen für die Dauer von zwei Jahren vom CDF bezahlt werden. Danach bewertet NICE erneut – auf Basis der zusätzlich erhobenen Daten – das entsprechende Medikament und gibt es für die Routineverordnung frei oder lehnt es ab. Dann ist es nur mehr in Einzelfallentscheidungen zugänglich [49]. Diese Entwicklung wurde unlängst kommentiert mit „Cancer Drugs Fund is coming home“ [47].

Von den (für den vorliegenden Bericht) zwischen 2009 und Jänner 2016 bewerteten 57 Medikamenten/Indikationen wurden 23 wegen mangelnder Kosten-Effektivität nicht empfohlen (vgl. Tabelle 3.3-2), 34 wurden empfohlen (Tabelle 3.3-3), 9 Bewertungen wurden eingestellt (z. B. weil die Hersteller keine Unterlagen vorlegten) und 16 sind derzeit in Bearbeitung (vgl. Tabelle 7-2 im Appendix).

Einige der vom NICE *nicht* empfohlenen aber vom CDF übernommenen Medikamente und Indikationen, wurden 2015 nun auch „delistet“: insgesamt wurden 11 Medikamente/Indikationen von der CDF-Liste genommen (Tabelle 3.3-4). Jene Medikamente, die vom CDF refundiert werden, sind mit hohen Auflagen (Bedingungen zu sehr spezialisierter Indikationsstellung verbunden) (vgl. Tabelle 7-3 im Appendix).

NICE:
Nutzenbewertung
und gesÖk Bewertung

Ablehnungsrate: 56 %

abgelehnte Onkologika:
Cancer Drug Fund

Schwellwert:
£ 50.000 per QALY

derzeit
33 Onkologika für
48 Indikationen in CDF

nach Auslaufen
des CDF 03/2016,
Neugründung mit
verpflichtender
Datensammlung
zu Onkologika in
Routineanwendung

von 57 Medikamenten
23 wegen
Kosten-Effektivität
abgelehnt

einige der vom NICE
***nicht* empfohlenen**
Medikamente auch
vom CDF „delistet“

Tabelle 3.3-2: England: Übersicht über NICE Bewertungen von Onkologika mit Empfehlung: NOT recommended

Wirkstoff	Indikation	Effective/ costeffective	Datum Bewertung
Everolimus	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (Zweitlinientherapie)	Yes/No	April 2011
Pemetrexed	NSCLC (Erhaltungstherapie)	Yes/No	April 2014
Gefitinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Zweitlinientherapie)	Unclear/ Unclear	Dec 2015
Vinflunine	Fortgeschrittenes/metastasiertes Transitionalzellkarzinom (Zweitlinientherapie)	Unclear/No	Jan 2013
Trabectedin	rezidiertes Ovarialkarzinom	Unclear/No	April 2011
Ofatumumab	Refraktäre CLL	Unclear/No	Oct 2010
Dasatinib	CML (Erstlinientherapie)	Yes/No	April 2012
Erlotinib	NSCLC (Erhaltungstherapie)	Unclear/No	June 2011
Lapatinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	(Yes)/No	June 2012
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose (Erstlinientherapie)	(Yes)/No	May 2013
Bevacizumab	Metastasiertes Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	(Yes)/No	Feb 2011
Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom (Zweitlinientherapie)	(Yes)/No	April 2012
Cabazitaxel	Hormonresistentes metastasiertes Prostatakarzinom (Zweitlinientherapie)	Yes/No	May 2012
Panitumumab	Metastasiertes CRC & Kolonkarzinom (KRAS-Wildtyp) (Zweitlinientherapie)	(Yes)/No	Jan 2012
Everolimus	Fortgeschrittenes Mammakarzinom	(Yes)/No	Aug 2013
Crizotinib	NSCLC (ALK positiv)	Yes/No	Sept 2013
Trastuzumab	Fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom (HER2 positiv) (Zweitlinientherapie)	Unclear/No	Dec 2015
Pomalidomide	Rezidiertes & therapie-refraktäres MM	Unclear/No	March 2015
Paclitaxel	Metastasiertes Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse (Erstlinientherapie)	(Yes)/No	Oct 2015
Bosutinib	CML	Unclear/No	Nov 2013
Aflibercept	mCRC (Zweitlinientherapie)	Unclear/No	March 2014
Ruxolitinib	PMF & post-polycythaemia-vera Myelofibrose & post-essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose	(Yes)/No	June 2013
Ramucirumab	Fortgeschrittenes Karzinom des Magens & Übergangsbereichs der Speiseröhre in den Magen (Zweitlinientherapie)	Yes/No	Jan 2016

ALK ... anaplastische Lymphomkinase; CRC...Kolonrektalkarzinom; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom;

CLL ... chronische lymphatische Leukämie; CML ... chronische myeloische Leukämie; mCRC ... metastasiertes

Kolonrektalkarzinom; MM ... multiples Myelom; PMF ... primäre Myelofibrose

* Cost-effective (with conditions agreed under the patient access scheme)

Quelle: <https://www.nice.org.uk/guidance>

Tabelle 3.3-3: England: Übersicht über NICE Bewertungen von Onkologika mit Empfehlung: recommended

Wirkstoff	Indikation	Effective/ costeffective	Datum Bewertung
Pemetrexed	NSCLC (Erhaltungstherapie)	Yes/Yes	June 2010
Gefitinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Erstlinientherapie)	Yes/Yes*	July 2010
Rituximab	Rezidivierende oder refraktäre CLL (Zweitlinientherapie)	(Yes)**/Yes	July 2010
Rituximab	CLL (Erstlinientherapie)	(Yes)**/Yes	July 2009
Mifamurtide	Osteosarkom (Erstlinientherapie)	Yes/Yes	Oct 2011
Topotecan hydrochloride	rezidivierter SCLC	Yes/No	Nov 2009
Topotecan hydrochloride	Rezidiertes Zervixkarzinom	Unclear/(Yes)	Oct 2009
Trastuzumab	Metastasiertes Magenkarzinom (Erstlinientherapie)	Yes/Yes	Nov 2010
Rituximab	Follikuläres Lymphom (Erhaltungstherapie)	Yes/(Yes)	June 2011
Nilotinib	CML (Erstlinientherapie)	Yes/Yes	April 2012
Pazopanib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (Erstlinientherapie)	Yes/Yes	Feb 2011
Bendamustine	CLL (Erstlinientherapie)	Yes/Yes	Feb 2011
Topotecan	Rezidiertes SCLC	Yes/No	Nov 2009
Erlotinib	NSCLC (Erstlinientherapie)	Yes/Yes	June 2012
Ipilimumab	Fortgeschrittenes Melanom	Yes/Yes	Dec 2012, Jul 2014
Abiraterone acetate	Metastasiertes Prostatakarzinom (Zweitlinientherapie)	Yes/Yes*	June 2012
Capecitabine	Fortgeschrittenes Magenkarzinom (Erstlinientherapie)	Yes/Yes	Jul 2010
Pixantrone dimaleate	Rezidiertes/therapie-refraktäres Non-Hodgkin-Lymphomen (Dritt-/Viertlinientherapie)	(Yes)/Yes*	Feb 2014
Vemurafenib	Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	Yes/Yes*	Dec 2012
Axitinib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (Zweitlinientherapie)	Yes/Yes*	Feb 2015
Ipilimumab	Fortgeschrittenes & metastasiertes Melanom (Erstlinientherapie)	Yes/Yes	Jul 2014
Lenalidomide	Myelodysplastisches Syndrom & Leukämie	Yes/(Yes)*	Sep 2014
Afatinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Erstlinientherapie)	Yes/Yes*	Apr 2014
Dabrafenib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	Yes/Yes*	Oct 2014
Enzalutamide	mCRPC (Zweitlinientherapie)	Yes/Yes*	Jul 2014
Obinutuzumab	CLL (Erstlinientherapie)	(Yes)/Yes* (Yes)/No (if Pts can have bendam.)	June 2015
Radium-223 Dichloride	CRPC	Yes/Yes* Yes/No (subgroup: no docetaxel)	Jan 2016
Idelalisib	Rezidierte oder refraktäre CLL	Unclear/No Yes/Yes Yes/Yes	Oct 2015
Enzalutamide	mCRPC (Erstlinientherapie)	Yes/Yes*	Jan 2016
Olaparib	Ovarialkarzinom, Peritonealkarzinose (Erhaltungstherapie)	(Yes)/Yes	Jan 2016
Pembrolizumab	Inoperables/fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (Erstlinientherapie)	(Yes)/Yes*	Nov 2015

Wirkstoff	Indikation	Effective/ costeffective	Datum Bewertung
Pembrolizumab	Inoperables/fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (Zweitlinientherapie)	(Yes)/Yes*	Oct 2015
Nintedanib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes/lokal rückfälliges NSCLC (Zweitlinientherapie)	Yes/Yes*	July 2015
Panobinostat	Rezidiertes multiples Myelom	Yes/Yes*	Jan 2016

CRPC ... kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; CLL ... chronische lymphatische Leukämie; CML ... chronische myeloische Leukämie; mCRPC ... metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; SCLC ... kleinzelliges Lungenkarzinom

* Cost-effective (with conditions agreed under the patient access scheme)

** unter Voraussetzungen

Quelle: <https://www.nice.org.uk/guidance>

Tabelle 3.3-4: England: Übersicht über Onkologika im Cancer Drugs Fund – delistet (von der Refundierungsliste genommen) 2015

Everolimus	inoperabler, fortgeschrittener pNET
Ofatumumab	Refraktäre CLL
Lapatinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom
Bendamustine	CLL
Pazopanib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Weichteilsarkom
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose (Zweitlinientherapie)
Pomalidomide	Rezidiertes & therapie-refraktäres multiples Myelom
Paclitaxel	Metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas
Pazopanib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Weichteilsarkom
Aflibercept	mCRC
Radium-233 Dichloride*	CRPC

CLL ... chronische lymphatische Leukämie; mCRC ... metastasiertes Kolorektalkarzinom; pNET ... neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse

* subject to Appeal

Quelle: Cancer Drug Fund [43]

seit 2007 sog. Patient Access Schemes

Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren eine Reihe von Managed Entry Agreements (MEA) abgeschlossen, die als „Patient Access Schemes“ bezeichnet werden. 2007 wurde erstmals ein Krebsmedikament (Bortezomib bei Multiplem Myelom) in einem derartigen „Risk-Sharing“ und „Value-based Pricing“ Modell aufgenommen und finanziert. Seitdem sind zahlreiche weitere Medikamente/Indikationen in sog. Managed Entry Agreements aufgenommen worden: die Gesamtliste ist abrufbar unter:

<http://www.newdevonccg.nhs.uk/information-for-patients/medicines-and-treatments/information-for-healthcare-professionals/nice-guidance/patient-access-schemes/100335>

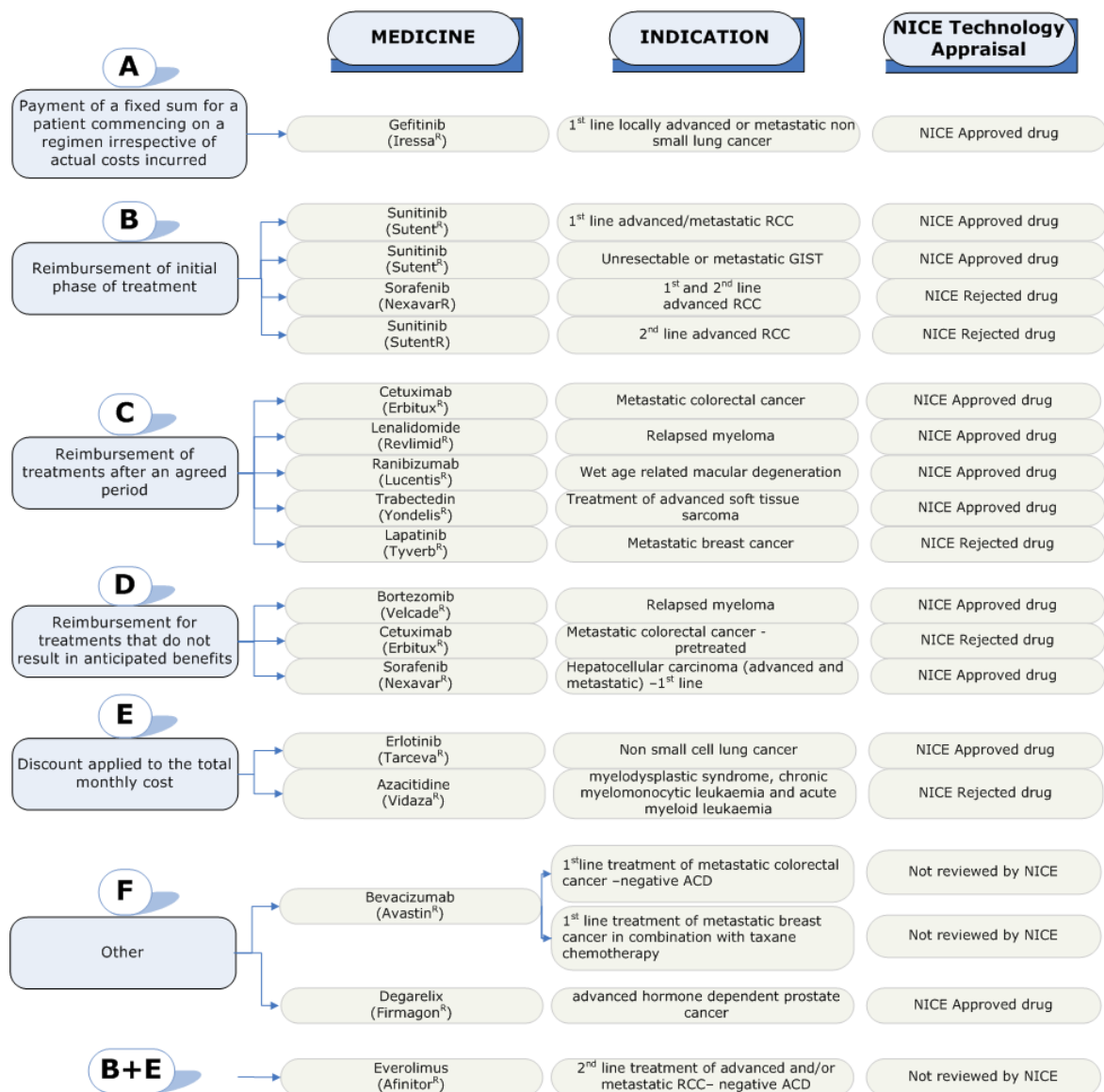


Abbildung 3.3-1: England: Patient Access Schemes [50]

Weiters wird in England im National Horizon Scanning Center (NHSC) das europaweit größte Frühbewertungs-Programm (<http://www.hsrc.nihr.ac.uk/>) durchgeführt, das auch – neben anderen Arzneimitteln – Frühbewertungen von onkologischen Medikamenten (allerdings lange vor deren Zulassung) durchführt.

**europaweit größtes
Horizon Scanning
Programm**

3.3.3 Frankreich

**Arzneimittel werden
nach Nutzen in
5 Kategorien (ASMR)
bewertet**

**zur Entlastung der
Spitalsbudgets:
„Liste en sus“: u. a.
68 Onkologika in
116 Indikationen**

In Frankreich werden alle Arzneimittel, die im öffentlichen Gesundheitswesen finanziert werden, zentral auf ihren therapeutischen Nutzen bewertet und 5 Kategorien zugeordnet (von 1: therapeutische Innovation, Verringerung der Sterblichkeit bis 5: keine wesentlichen Verbesserungen), und im niedergelassenen Bereich von der Sozialversicherung und im stationären Bereich aus Krankenhausbudgets oder aus Fallpauschalen bezahlt. Um Krankenhausbudgets zu entlasten, wurde 2008 die Zusatzliste („Liste en sus“) eingeführt, die etwa zur Hälfte Krebsmedikamente beinhaltet. Bei diesen hochpreisigen Arzneimitteln wie Onkologika kommt es zu Zuzahlungen durch die Sozialversicherung. Diese Liste sollte ursprünglich nur eine Übergangsfunktion erfüllen und die Produkte sollten nach einiger Zeit wieder von der Liste genommen werden. Wie die Daten zeigen, ist das aber nicht geschehen [51].

**ASMR 1: 0 Medikamente
ASMR 2 oder 3
(außergewöhnlich,
sehr gut):
3 bzw. 21 Medikamente
ASMR 4 oder 5
(etwas besser als
Vergleich, kein
Zusatznutzen):
25 bzw. 24 Medikamente**

Die Liste der betroffenen Produkte umfasst derzeit ca. 400 Arzneimittel/Indikationen, davon 68 Onkologika in 116 Indikationen. 41 Indikationen/Wirkstoffe sind ohne ASMR Bewertungen (35 %), 24 mit ASMR 5 (nicht besser als der Komparator, 21 %), 25 mit ASMR 4 (etwas besser als der Komparator, 22 %) und 21 mit ASMR 3 (sehr gut, 18 %) und nur 3 mit ASMR 2 (außergewöhnlich, 2,6 %: Dasatinib bei CML – Erstlinientherapie; Rituximab bei follikulärem Lymphom – Erhaltungstherapie; Trastuzumab emtansine bei fortgeschrittenem/metastasiertem MammaCa), kein Wirkstoff/Indikation hält ASMR 1 (therapeutische Innovation).

Tabelle 3.3-5: Frankreich: Übersicht zu onkologischen Medikamenten auf der „Liste en sus“ und deren Bewertung von Nutzen (ASMR), ASMR 4 und 5

Wirkstoff	Indikation	ASMR	ASMR Bewertungsjahr
Afatinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Erstlinientherapie)	5	2014
Aflibercept	mCRC (Zweitlinientherapie)	5	2013
Bendamustine	Multiples Myelom (Erstlinientherapie)	5	2010
Bevacizumab	Rezidiertes/metastasiertes Mammakarzinom (Zweitlinientherapie)	5	2011
Bevacizumab	metastasiertes Mammakarzinom	5	2011
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose	5	2015
Bosutinib	CML	5	2014
Dabrafenib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	5	2014
Degarelix	Fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostatakarzinoms	5	2009
Docetaxel	Mammakarzinom (adjuvante Therapie)	5	2012
Gefitinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Zweitlinientherapie)	5	2009
Ipilimumab	Fortgeschrittenes & metastasiertes Melanom (Erstlinientherapie)	5	2014
Ofatumumab	Refraktäre CLL	5	2015
Panitumumab	Metastasiertes Kolorektales Karzinom (Erstlinientherapie)	5	2012
Panitumumab	Metastasiertes kolorektales Karzinom & Kolonkarzinom (KRAS-Wildtyp) (Zweitlinientherapie)	5	2012
Pazopanib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (Erstlinien- & Zweitlinientherapie)	5	2013
Pemetrexed	NSCLC (Erhaltungstherapie)	5	2009
Pemetrexed	NSCLC (Erhaltungstherapie)	5	2009
Ramucirumab	Fortgeschrittenes Karzinom des Magens & Übergangsbereichs der Speiseröhre in den Magen (Zweitlinientherapie)	5	2015

Regorafenib	Metastasiertes Kolorektales Karzinom	5	2014
Sunitinib	pNET (Zweitlinientherapie)	5	2011
Topotecan	Rezidiertes SCLC	5	2011
Topotecan	Metastasiertes Ovarialkarzinom	5	2011
Trabectedin	rezidiertes Ovarialkarzinom	5	2010
Vinflunine	Fortgeschrittenes/metastasiertes Transitionalzellkarzinom (Zweitlinientherapie)	5	2015
Abiraterone acetate	mCRPC	4	2013
Axitinib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	4	2013
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose (Erstlinientherapie)	4	2012
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose (Erstlinientherapie)	4	2012
Cabozantinib	Fortschreitendes & lokal inoperables medulläres Schilddrüsenkarzinom	4	2014
Ceritinib	Fortgeschrittenes NSCLC (ALK positive)	4	2015
Ceritinib	Fortgeschrittenes NSCLC (ALK positive)	4	2015
Decitabine	AML (Erstlinientherapie)	4	2014
Enzalutamide	mCRPC (Erstlinientherapie)	4	2015
Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	4	2011
Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	4	2015
Erlotinib	NSCLC (Erstlinientherapie)	4	2012
Everolimus	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	4	2011
Everolimus	Inoperabler, fortgeschrittener pNET	4	2013
Everolimus	Fortgeschrittenes Mammakarzinom	4	2016
Gefitinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Erstlinientherapie)	4	2009
Nab-Paclitaxel	Metastasiertes Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse (Erstlinientherapie)	4	2015
Nilotinib	CML (Erstlinientherapie)	4	2011
Olaparib	Ovarialkarzinom, Peritonealkarzinose (Erhaltungstherapie)	4	2015
Ponatinib	CML	4	2015
Radium-223 Dichloride	CRPC	4	2014
Temsirolimus	Mantelzelllymphom	4	2010
Trastuzumab	Metastasiertes Magenkarzinom (Erstlinientherapie)	4	2011
Vandetanib	Inoperables lokal fortgeschrittenes/metastasiertes medulläres Schilddrüsen-Karzinom	4	2012
Vismodegib	Fortgeschrittenes Basalzellkarzinom	4	2014

ALK ... anaplastische Lymphomkinase; AML ... akute myeloische Leukämie; ASMR ... Improvement of Medical Benefit assessment; CLL ... chronische lymphatische Leukämie; CML ... chronische myeloische Leukämie; CRPC ... kastrations-resistentes Prostatakarzinom; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; mCRC ... metastasiertes Kolorektalkarzinom; mCRPC ... metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; pNET ... neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse; SCLC ... kleinzelliges Lungenkarzinom

Legende: ASMR 4 (meilleur que le comparateur). ASMR 5 (pas mieux que le comparateur)

Quellen: Liste en Sus [52], HAS-ASMR Ratings[53]

Tabelle 3.3-6: Frankreich: Übersicht zu onkologischen Medikamenten auf der „Liste en sus“ und deren Bewertung von Nutzen (ASMR), ASMR (1), 2 und 3

Wirkstoff	Indikation	ASMR	ASMR Bewertungsjahr
Bendamustine	CLL (Erstlinientherapie)	3	2010
Abiraterone acetate	Metastasiertes Prostatakarzinom	3	2012
Bendamustine	Non-Hodgkin-Lymphom (Erstlinientherapie)	3	2010
Bendamustine	Non-Hodgkin-Lymphom (Erstlinientherapie)	3	2010
Brentuximab	Rezidiertes/therapie-refraktäres Hodgkin-Lymphomen	3	2014
Brentuximab	Rezidiertes/therapie-refraktäres ALCL	3	2014
Cabazitaxel	Hormonresistenter metastasiertes Prostatakarzinom (Zweitlinientherapie)	3	2012
Crizotinib	NSCLC (ALK positiv)	3	2013
Enzalutamide	mCRPC	3	2013
Ibrutinib	CLL	3	2015
Idelalisib	Rezidierte CLL	3	2015
Lenalidomide	Myelodysplastisches Syndrom & AML	3	2014
Obinutuzumab afutuzumab	CLL (Erstlinientherapie)	3	2015
Pertuzumab	Metastasiertes Mammakarzinom (HER2 positiv) (Erstlinientherapie)	3	2013
Plerixafor	Lymphom & multiples Myelom	3	2014
Pomalidomide	Rezidiertes & therapie-refraktäres multiples Myelom	3	2014
Pomalidomide	Rezidiertes & therapie-refraktäres multiples Myelom	3	2014
Rituximab	CLL (Erstlinientherapie)	3	2011
Ruxolitinib	primäre Myelofibrose & post-polycythaemia-vera Myelofibrose & post-essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose	3	2013
Ruxolitinib	Polycythaemia vera	3	2013
Vemurafenib	Melanom (BRAF V600 Mutation)	3	2012
Everolimus	Inoperables Subependymales Riesenzellastrozytom	2	2012
Rituximab	Follikuläres Lymphom (Erhaltungstherapie)	2	2012
Trastuzumab emtansine	Fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom (HER2 positiv)	2	2014

ALK ... anaplastische Lymphomkinase; ALCL ... Anaplastisch-großzelliges Lymphom; AML ... akute myeloische Leukämie; ASMR ... Improvement of Medical Benefit assessment; CLL ... chronische lymphatische Leukämie; CML ... chronische myeloische Leukämie; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; mCRPC ... metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Legende: ASMR 1 (médicament innovant, exceptionnel), ASMR 2 (médicament innovant, modifiant la prise en charge de façon exceptionnelle), ASMR 3 (très bon)

Quellen: Liste en Sus [52], HAS-ASMR Ratings[53]

ISPOR-Auswertung:
7 % der Medikamente
werden in ASMR-Skala
als innovativ eingestuft

7 % aller Arzneimittel (nicht nur Onkologika, auch andere Indikationsbereiche) erhielten seit Bestehen der Liste eine ASMR 1 Bewertung, 27 % ASMR 2, 22 % ASMR 3, 8 % ASMR 4, 36 % ASMR 5. Von den Medikamenten, die mit ASMR 4 oder 5 eingestuft wurden, sind 15 % aus der ATC-Gruppe L01 (Antineoplastische Medikamente) und 18 % B03 (Antianaemika), 3 % B03 (weitere hämatologische Präparate).

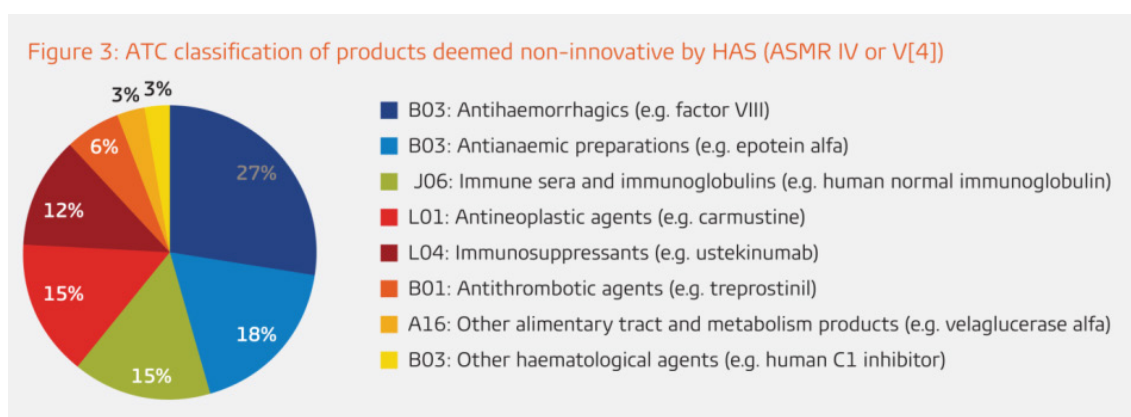


Abbildung 3.3-2: Frankreich: ATC-Klassifikation von Medikamenten mit ASMR IV oder V
Quelle: Ortiz [54]

3.3.4 Belgien, Niederlande

In Belgien wird bereits seit 2002 basierend auf Nutzenbewertungen und Kosten-Effektivitätsanalysen eine Positivliste für alle Medikamente (im niedergelassenen Bereich und/oder im stationären Bereich) erstellt, die öffentlich finanziert werden [55]. Diese sind unter bit.ly/2olMWXu (französisch) oder bit.ly/1QE2Moi (flämisch/niederländisch) zu finden. Eine Analyse aller zwischen 2002 und 2013 zur Aufnahme in die Positivliste beantragter Onkologika (bei 89 % neues Medikament in einer Indikation und 11 % erneuter Antrag) zeigt, dass in 68 % der beantragten Medikamente (109/122) die „Commission of Reimbursement“ eine positive Empfehlung abgab, in 12 % eine negative und sich in 20 % der Empfehlung enthielt [55]. Insgesamt wurden im Zeitraum 2002–2013 für 20 Medikamente eine negative oder keine Empfehlung abgegeben: diese sind Kandidaten für die 2010 eingeführten sog. „Artikel 81 Verträge“ [55, 56].

In den „Artikel 81 Verträgen“ wird temporäre Refundierung vereinbart, wenn Unsicherheiten über die Effektivität oder marginale Kosten-Effektivität oder Unsicherheit über Budgetimplikationen besteht: derzeit sind 94 Präparate mit „Artikel 81 Verträgen“ geregelt, davon derzeit 23 onkologische Medikamente.

Belgien:
KCE, INAMI/RIZIV:
Nutzenbewertung und
gesÖk Bewertung

seit 2010: bei negativen
Empfehlungen

„Artikel 81 Verträge“

temporäre Refundierung:
bei Unsicherheiten über
Effektivität oder
marginale
Kosten-Effektivität

derzeit 23 Onkologika in
„Artikel 81 Verträgen“

Tabelle 3.3-7: Belgien: Onkologische Arzneimittel mit „Artikel 81 Verträge“

Nab-Paclitaxel	Pertuzumab	Crizotinib
Brentuximab	Lenalidomide	Enzalutamide
Bevacizumab	Dasatinib	Ipilimumab
Ramucirumab	Regorafenib	Aflibercept
Cabazitaxel	Erlotinib	Vemurafenib
Trastuzumab	Temsirolimus	Idelalisib
Rituximab	Nintedanib	Abiraterone acetate
Nivolumab	Everolimus	

Quelle: persönliche Kommunikation

Niederlande

Niederlande:
ZIN: Nutzenbewertung
und gesÖk Bewertung
Positivliste
wenig Ausschlüsse,
dafür
Preisverhandlungen

In den Niederlanden werden alle Arzneimittel zentral vom ZIN/Zorginstituut Nederland evaluiert und – sofern kosten-effektiv – in eine Positivliste aufgenommen, die öffentlich zugänglich ist (<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapporten+en+standpunten>). Nur die wenigsten Onkologika wurden bislang nicht aufgenommen.

Tabelle 3.3-8: Niederlande: von Positivliste ausgeschlossene onkologische Arzneimittel

Tegafur (MagenCA)	Everolimus (MammaCA)
Cetuximab (Erstlinientherapie bei CRC)	Catumaxomab (maligne Aszites bei CA)
Nivolumab (NSCLC)	Mifamurtide (Osteosarkom)

CA ... Karzinom; CRC ... Kolorektalkarzinom; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: persönliche Kommunikation, bit.ly/1N7upBe

Für Nivolumab werden derzeit (erstmals zentrale) Preisverhandlungen geführt. Über dezentrale Preisabsprachen (etwa zu Pomalidomid) ist wenig öffentlich bekannt.

2007 bis 2012:
Sonderliste für
hochpreisige
Arzneimittel im Spital
Evidenzgenerierung
als Auflage
eingestellt wegen
bürokratischem
Aufwand

Um die Spitalbudgets zu entlasten und die Nahtstelle zwischen intra- und extramuraler Medikamentenversorgung zu managen [57], wurde von 2007 bis 2012 in den Niederlanden eine Sonderliste für hochpreisige Arzneimittel, die im stationären Bereich eingesetzt werden, geführt. Diese wurden zu 80 % von den Sozialversicherungen und nur zu 20 % von den Spitälern finanziert und hatten die Auflage, Evidenz zu Effektivität und Kosten im Praxisalltag zu generieren [56]. 2012 wurde diese Sonderfinanzierung wegen dem hohen bürokratischen Aufwand und der geringen gewonnenen Evidenz wieder eingestellt. Für einige Onkologika wird weiterhin ein Register geführt. Managed Entry Agreements (MEA) wurde bislang für Onkologika nicht eingesetzt.

Negativliste:
2 Ausschlüsse!

In einem weiteren Dokument zu Interventionen, die nicht im Rahmen der öffentlichen Gesundheitsversorgung gemacht werden sollten (Negativliste: bit.ly/1N7upBe), sind nur 5 Medikamente überhaupt, davon 2 zu Indikationen im Bereich Onkologie (Catumaxomab zur Behandlung der malignem Aszites bei Krebs 2013; Mifamurtide zur Behandlung von Osteosarkomen 2013), verzeichnet.

2013: Arbeitsgruppe
„Zinige Zorg“:
Versorgungsforschung
zu Angemessenheit

ausgewählte
Indikationen
end-of-life
Behandlungen

Im Jahr 2013 wurde eine Arbeitsgruppe „Zinige Zorg“ („Sensible Care“) gegründet und mit einer beträchtlichen Summe von mehreren Mio. Euro ausgestattet, um sich systematisch mit der Angemessenheit von Interventionen, insb. solcher mit großen Praxisvarianzen – trotz Alters- und Morbiditätsstandardisierung – und/oder marginalem Nutzen, zu befassen [58]. Zu den priorisierten Indikationsgebieten gehört auch Versorgung bei Prostata-, bei Lungen- und bei Darmkrebs in einem terminalen Stadium. Die Initiative „Zinige Zorg“ wertet Versorgungsdaten der niederländischen Sozialversicherungen aus und unterlegt diese mit entsprechender wissenschaftlicher Evidenz aus (Evidenz-basierten) Leitlinien. Die Datenauswertungen werden dann den jeweiligen medizinischen Fachgesellschaften auf die Dauer von etwa 12 Monaten überlassen, um Kriterien für angemessene Indikationen zu entwickeln und letztendlich – verbunden mit einem weiteren Prozessschritt zu Patienteninformationen und „Shared Decision-Making“ – zu implementieren.

3.3.5 Norwegen, Schweden

In Norwegen wurden bislang 32 Bewertungen von Onkologika vom norwegischen HTA-Institut NOKC durchgeführt, das sowohl klinische als auch gesundheitsökonomische Bewertungen vornimmt. Nach Abschluss der Assessments werden diese dem „Decision Forum“ (eine Gremium, das aus regionalen Krankenhaus-Entscheidungssträgern besteht) mit der Aufgabe vorgelegt, Entscheidungen zugunsten/gegen eine Aufnahme der Arzneimittel in die nationale Positivliste zu fällen (<https://nyemetoder.no/>). Weiters wurde ergänzend 2014 eine Kooperation zwischen der Arzneimittelbehörde NoMA und NOKC aufgebaut, um kostenintensive Arzneimittel in Krankenanstalten zu evaluieren, darunter auch Onkologika [34].

Derzeit befinden sich 14 Medikamente für 19 Indikationen in der Positivliste (vgl. Tabelle 3.3-9) und 6 Medikamente für 6 Indikationen in der Negativliste. Nachdem 2013 zwei Onkologika (Abiraterone und Ipilimumab) nicht in die nationale Positivliste aufgenommen wurden, war der öffentliche Druck so groß, dass diese Entscheidungen rückgängig gemacht wurden [59]. In jüngster Zeit (2015) werden zu ebendiesen Indikationsbereichen auch zwei umfassende Assessments zu vergleichenden Therapien bei Prostatakarzinom und bei Melanom durchgeführt [60].

NOKC:
Nutzenbewertung
und gesÖk Bewertung

Positivliste

Negativliste

Tabelle 3.3-9: Norwegen: Übersicht über Onkologika-Bewertungen – Negativ- und Positivliste

Präparat	Indikation	Jahr
Trastuzumab emtansine	HER2-positives, inoperables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom (Zweitlinientherapie)	2014
Cabazitaxel	Prostatakarzinom (Zweitlinientherapie)	2014
Ofatumumab	CLL (refraktär gegenüber Fludarabin und Alemtuzumab)	2014
Denosumab	Knochenmetastasen	2014
Aflibercept	Metastasiertes Kolorektalkarzinom mCRC (Zweitlinientherapie)	2014
Nivolumab	Fortgeschrittenes plattenepitheliales NSCLC (Zweitlinientherapie)	2014
Trastuzumab	Mammakarzinom Magenkrebs (HER2 positiv) mit Proliferation	2014
Eribulin	Mammakarzinom (Drittlinientherapie)	2014
Pertuzumab	Mammakarzinom mit Proliferation (Erstlinientherapie)	2015
Enzalutamid	Metastasierendes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Erstlinientherapie) Metastasierendes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Zweitlinientherapie)	2015
Abiraterone	Metastasierendes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Erstlinientherapie) Metastasierendes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Zweitlinientherapie)	2015
Radium-223 Dichlorid	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen (Zweitlinientherapie)	2015
Bevacizumab	Metastasiertes Ovarialkarzinom (Erstlinientherapie)	2014
Brentuximab vedotin	Hodgkin Lymphom (rezidivierend, CD30 positiv) und großzellig anaplastisches Non-Hodgkin Lymphom	2015
Olaparib	Rezidivierendes platinum-sensitives Ovarialkarzinom (Erhaltungstherapie)	2015
Idelalisib	Refraktäres Follikuläres Lymphom CLL (unter bestimmten Voraussetzungen)	2015
Nivolumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Malignes Melanom	2015
Pembrolizumab	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Malignes Melanom	2015
Ibrutinib	CLL (unter bestimmten Voraussetzungen)	2015
Obinutuzumab	CLL (unter bestimmten Voraussetzungen)	2016

CLL ... chronische lymphatische Leukämie; HER2 ... humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2;
NSCLC ... nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: [https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutninger%20\(legemidler%2009022016\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutninger%20(legemidler%2009022016).pdf)

Schweden:
Wise-Lists = Positivlisten

In Schweden ist die nationale Behörde (TLV) für Entscheidungen über die Erstattung von Arzneimitteln zuständig. Zahler sind aber die Regionen (Councils, wie etwa das Stockholm City Council). Diese versuchen einen rationalen (und rationellen) Einsatz zu fördern, indem sie bestimmte Arzneimittel auswählen und deren Einsatz empfehlen (mit Öffentlichkeitsarbeit, aber auch Richtlinien für Ärzt/innen). In Schweden werden für den niedergelassenen (aber auch teilweise für den stationären) Bereich seit 2000 regelmäßig sog. „Wise-Lists“ [61], als Listen zu essentiellen Medikamenten (n=200), vom „Drug and Therapeutics Committee (DTC)“ (z. B. für Stockholm) herausgegeben [62]. Die Medikamente für die „Wise-Lists“ werden nach Effektivität, Sicherheitsprofil, Angemessenheit und Kosten-Effektivität ausgesucht. In der „Wise-List 2015“ (<http://www.janusinfo.se/In-English/The-Wise-List-2015-in-English/>) sind 7 Therapien unter Onkologie gelistet (keines davon ist ein monoklonaler Antikörper).

3.3.6 Italien

**AIFA: zentrale
Entscheidungen
für Positivliste**

In Italien werden Entscheidungen zur Zulassung von Arzneimittel, so auch neuer Onkologika, zentral von der Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) getroffen: die erstattungsfähigen Arzneimittel finden sich in einer Positivliste („Prontuario Farmaceutica Nazionale/PNF“: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilit%C3%A0>). Die Erstattung erfolgt aber dezentral in den Regionen. Italien war eines der ersten Länder in Europa, das mit Managed Entry Agreements (MEA, vorläufige bedingte Erstattung unter Kostenbeteiligung der Industrie) Vereinbarungen zwischen den Zahlern und den Pharma-Herstellern erreichte. 2011 waren in Italien 78 Patientenregister zur Anwendungsbeobachtung im Einsatz. 227 MEA waren abgeschlossen [63]. Die meisten MEA betreffen Onkologika und werden von der AIFA-Onkologie-Arbeitsgruppe betreut [64]. Managed Entry Agreements zu 58 Indikationen dokumentiert unter <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/lista-aggiornata-dei-registri-e-dei-piani-terapeutici-web-based> (vgl. Tabelle 3.3-10). Öffentliches Wissen zu den Ergebnissen der MEA liegt allerdings nicht vor. Laut einer Publikation sind 95.000 PatientInnen in den MEA eingeschlossen (Stand 2010: [65]).

**zahlreiche
MEA/Managed Entry
Agreements**

**MEA zu
58 onkologischen
Indikationen**

Tabelle 3.3-10: Italien: Übersicht über Managed Entry Agreements zu Onkologika (bis Nov 2015)

Financial-based risk sharing	Verschreibungsmonitoring	Performance-based risk sharing
Vemurafenib/Melanom 2013*, 2015**	Nivolumab/NSCLC 2015	Crizotinib/NSCLC 2015
Vismodegib/Basalzellkarzinom 2014	Pertuzumab/Mammakarzinom 2014	Paclitaxel-albumina/Pankreastumor 2015
Enzalutamide/Prostatakarzinom 2014	Cabazitaxel/Prostatakarzinom 2011	Ponatinib/Lymphatische Leukämie, Myeloische Leukämie 2014
Decitabine/Myeloische Leukämie 2014	Catumaxomab/Maligner Ascites 2011	Afatinib/NSCLC 2014
Aflibercept/Kolorektalkarzinom 2014	Lenalidomide/CML 2011	Dabrafenib/Melanom 2014/2015
Abiraterone/acetate Prostatakarzinom 2013/2014	Lenalidomide/Myelodysplastisches Syndrom 2008/2014	Ruxolitinib/Myeloproliferative Erkrankungen 2014
Bevacizumab/Kolorektalkarzinom 2005/2014	Lenalidomide/Multiples Myelom 2008/2014	Trastuzumab/emtansine Mammakarzinom 2014
Brentuximab vedotin/Hodgkin Lymphom, Non-Hodgkin Lymphom 2014/2015	Talidomide/Multiples Myelom 2009/2011	Bosutinib/CML Ph+ 2014
Pazopanib/Sarkom 2013	Mifamurtide/Osteosarkom 2011	Bevacizumab/Ovarialkarzinom Mammakarzinom, NSCLC, Nierenzellkarzinom 2014
Vandetanib/Schilddrüsenkarzinom 2013	Rituximab/Non-Hodgkin Lymphom 2009	Axitinib/Nierenzellkarzinom 2014
Erlotinib/NSCLC 2006/2013/2015	Nelarabine/Lymphatische/s Leukämie/Lymphom 2008	Pazopanib/Nierenzellkarzinom 2011
Dasatinib/BCR-ABL positive CML, Lymphatische/s Leukämie/Lymphom 2007/2008/2011	Ibritumomab tiuxetan/Follikuläres Lymphom 2005	Everolimus/Mammakarzinom 2013
Nilotinib/BCR-ABL positive CML 2008/2011		Everolimus/Pankreaskarzinom 2012
Ofatumumab/CLL 2011		Everolimus/Nierenzellkarzinom 2010
Azacitidine/Myelodysplastisches Syndrom, CML, AML 2010		Ipilimumab/Melanom 2013/2014
Sorafenib/Nierenzellkarzinom 2006		Eribulin/Mammakarzinom 2012/2015
Sunitinib/Nierenzellkarzinom 2007		Plerixafor/Lymphom, Multiples Myelom 2011/2015
		Temsirolimus/Nierenzellkarzinom 2008
		Lapatinib/Mammakarzinom 2009/2011
		Trabectedin/Ovarialkarzinom 2011
		Trabectedin/Sarkom 2009
		Trastuzumab/Magenkarzinom 2011
		Vinflunine/Transitionalzellkarzinom, Urologische Tumore 2011
		Cetuximab/Kopf- und Halstumor 2010
		Cetuximab/Kolorektalkarzinom 2008/2014
		Gefitinib/NSCLC 2010
		Pemetrexed/NSCLC 2009/2014
		Panitumumab/Kolorektalkarzinom 2009/2014
		Sorafenib/Hepatozelluläres Karzinom 2008

ABL ... Abelson tyrosine kinase; AML ... akute myeloische Leukämie; BCR ... breakpoint cluster region; CLL ... chronische lymphatische Leukämie; CML ... chronische myeloische Leukämie; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; Ph+ ... Philadelphia Chromosom positive. Datum: erster und letzter Eintrag im MEA-Register.

Quellen: Adamski [64], Espin [50], <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/lista-aggiornata-dei-registri-e-dei-piani-terapeutici-web-based>

**verschiedene
MEA-Modelle im Einsatz**

Zum Einsatz kommen folgende MEA (über alle Indikationsbereiche [66, 67]):

1. Cost and Risk Sharing Agreements
2. Erfolgsorientierte Abgeltung
(Payment by Results, Performance-based Agreements)
3. Standard Verschreibungsmonitoring in Register

Tabelle 3.3-11: Italien: Beispiele für Risk Sharing Schemes

Active Ingredient	Description	Date
Bortezomib	Cost-sharing scheme that requires manufacturers to pay back 50% of the treatment cost for all eligible patients during the first treatment cycle (6 weeks of treatments).	2009-2011
Erlotinib	50% price reduction for the first two cycles of therapy.	2006-2011
Nilotinib	Manufacturers must assume all costs for the first month of treatment for non-responder patients	2008-2011
Panitumumab	Risk sharing scheme that requires the manufacturer to pay-back 50% of the cost for non-responders (evaluation after 2 months of treatment).	2008 - 2012
Sorafenib	Treatment of advanced renal cell carcinoma: Risk sharing consisting of a 50% price reduction for the first 3 months of treatment. Treatment of hepatocellular carcinoma: Full price reduction for the first 2 months of treatment. Later reimbursed through credit notes for non-responders (2008)	2009-2011
Sunitinib	50% price reduction for the first three months of treatment.	2006 - 2011
Temsirolimus	The medicine is freely provided by the manufacturer for the first two months of treatment but only for non-responders.	2008 - 2011

Quelle: Espin [50]

**AIFA: unabhängige
klinische Studien**

Seit 2005 fördert AIFA auch unabhängige klinische Studien in drei Bereichen: Orphan drugs for rare diseases; Komparative Studien (head-to-head) phase III oder IV; Angemessenheit, Pharmakovigilanz und Outcomes Research. Häma-to-Onkologische Studien wurden (2005–2007, n=32) am weitaus häufigsten finanziert [68].

**Italian
Horizon Scanning
Projekt**

Darüber hinaus führt die Region Veneto ein „Italian Horizon Scanning“ Projekt (IHSP, <http://horizon.cineca.it/>) durch, in dem neue Onkologika (aber auch andere Arzneimittel) frühzeitig, d. h. ca. 18 Monate vor der EMA Zulassung, bewertet werden [69]. In der Region Emilia-Romagna wurde eine GRADE Working Group zur Bewertung von hochpreisigen Arzneimitteln, insbesondere für Onkologika gegründet [34] und Empfehlungen entwickelt.

Tabelle 3.3-12: Italien: Empfehlungen basierend auf GRADE in Emilia-Romagna

Area (metastatic disease)	Drug	Date of issue
Colon – rectal cancer	Bevacizumab	March 2010
	Cetuximab	March 2010
Breast cancer	Bevacizumab (first line)	July 2011
	Eribuline (third line)	July 2012
	Everolimus (advanced cancer)	September 2013
Renal cancer	Sunitinib	October 2010
	Temsirolimus	October 2010
	Bevacizumab	October 2010
	Sorafenib	October 2010
	Everolimus	October 2010
Lung cancer	Gefitinib (first and second line)	July 2011
	Erlotinib (second line)	July 2011
	Erlotinib (first line)	September 2013
	Bevacizumab	July 2009
	Permetrexed	July 2009
Gastric cancer	Trastuzumab (first line)	July 2011
Urologic neoplasms	Vinflunine (second line)	September 2011
Thyroid cancer	Vandetanib (first line)	December 2013
Chronic myelogenous leukaemia	Nilotinib/dasatinib (first line)	December 2011
Multiple myeloma	Liposomal doxorubicin	October 2010
Idiopathic thrombocytopenic purpura	Romiplostim/eltrombopag	September 2011
Gynaecological cancers	Bevacizumab (first line)	September 2013
Prostate cancer	Abiratenone (second line)	April 2013
	Cabazitaxel (second line)	April 2013
Solid tumours with bone metastases	Denosumab	January 2014
Head and neck cancer	Cetuximab (first line)	February 2012
Malignant melanoma	Ipilimumab (first and second line)	April 2013
	Vemurafenib (first and second line)	April 2013
Myelodysplastic syndrome	Azacitidine (first line)	September 2011
Follicular lymphoma	Ibritumumab tiuxetane	June 2012
Mantle cell lymphoma	Temsirolimus	June 2012

Quelle: WHO – Access to new Medicines [34]

3.3.7 WHO/World Health Organization – Essential Medicines

WHO: „Essential
Medicines Lists/EML“
für Regionen

19th Edition: 2015
29 Nutzenbewertungen
von Onkologika

Die WHO (World Health Organization) veröffentlicht seit mehreren Jahren sog „Essential Medicines Lists/EML“ für Regionen und Länder, um Entscheidungsträger im Gesundheitswesen bei Prioritätensetzung in Refundierungsfragen zu unterstützen. Diese „Essential Medicines“ basieren auf Krankheitslast und Bedarf, Nutzenbewertungen und Kosten-Effektivitätsanalysen. Die Idee von EML ist, Staaten damit zu konfrontieren, dass sie Prioritätensetzung im Gesundheitswesen machen müssen. Die WHO-EML gibt einen Hinweis, zu welchen Arzneimitteln Zugang geschaffen werden sollte, soll aber nicht unkritisch übernommen wird. Wichtig bei den nationalen EMLs ist, dass sie auf die nationalen Bedürfnisse und Besonderheiten eines Landes Rücksicht nehmen [70-72].

Die jüngst veröffentlichte EM-Liste zu Onkologika (und weiteren hochpreisigen Arzneimitteln) hat für internationale Aufmerksamkeit gesorgt und zu intensiven Diskussion über vads Konzept geführt [73]. Die im April 2015 veröffentlichte Liste [74] beinhaltet 416 Medikamente für Erwachsene (293 zentrale + 114 komplementäre Arzneimittel) und 289 für Kinder (207 zentrale + 76 komplementäre Arzneimittel). Für 29 (eingereichte) Krebsmedikamente wurden Nutzenbewertungen durchgeführt: drei Onkologika wurden für die Aufnahme in die EML abgelehnt, alle weiteren nach Potential für Heilung, relevanter Lebensverlängerung und Palliation der Symptome mit geringer/keiner Lebensverlängerung gereiht.

Tabelle 3.3-13: WHO: Übersicht über Essential Medicine List zu Onkologika: abgelehnte, aufgenommene, aufgeschobene Medikamente

abgelehnt	Erlotinib Gefitinib
abgelehnt	Arsenic trioxide
aufgenommen	ProstataCa: Hormonal (bicalutamide, goserelin, buserelin)
aufgenommen	Hämatologie: Imatinib Rituximab Bendamustine ATRA (APML)
aufgenommen	MammaCa: Trastuzumab Capecitabine Aromatase Inhibitors (letrozole, anastrozole, exemestane)
aufgenommen	CRC: Oxaliplatin Capecitabine Irinotecan
aufgenommen	Lunge: Gemcitabine Cisplatin
aufgeschoben auf 2017	Nilotinib, Dasatinib
aufgeschoben auf 2017	Pertuzumab TDM1

APML ... akute Promyelozyten Leukämie; ATRA ... All-trans-Retinsäure;
CRC ... Kolorektalkarzinom; TDM1 ... Trastuzumab Emtansine

Quelle: Magrini [75], EML 19th Edition [74]

3.3.8 Kanada – Canadian Oncology Drug Review

Im „pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)“ werden seit 2010 Bewertungen von Arzneimitteln zeitnahe nach deren Zulassung durch „Health Canada“ durchgeführt, um Empfehlungen für/gegen die Refundierung der Onkologika für die kanadischen Provinzen zu erarbeiten. pCODR folgte damit dem ursprünglichen „Joint Oncology Drug Review (iJODR, 2007–2011)“, in dem der Mehrwert der gemeinsamen kanadischen Bewertung von Onkologika gezeigt werden konnte, und wurde 2014 in CADTH/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Care (<https://www.cadth.ca/>) integriert. Der Bewertungsprozess beinhaltet klinische wie ökonomische Evaluationen.

Die Entscheidungen selbst werden dezentral in den kanadischen Provinzen gefällt: diese Entscheidungen beziehen auch andere Faktoren wie regionale Prioritäten, Versorgungsschwerpunkte und -programme, sowie Budget-Impact mit ein.

Bislang wurden 72 Arzneimittelbewertungen zu Onkologika durchgeführt. 53 der Bewertungen sind zu Wirkstoffen, die auch von der EMA zugelassen wurden: 6 Arzneimittelbewertungen befinden sich derzeit in Review, zu 4 (von 53, 8 %) wurde eine positive Empfehlung *zugunsten* einer Refundierung (net benefit + cost-effective) ausgesprochen, 8 (15 %) Empfehlungen sprechen sich explizit *gegen* eine Refundierung aus (uncertain oder modest net benefit). In 35 (66 %) Empfehlungen wird den entsprechenden Onkologika ein gewisser klinischer Nutzen (im progressionsfreien Überleben, im Gesamtüberleben oder – selten – im Response), allerdings bei sehr hohen Kosten, attestiert: diese Medikamente werden daher als nicht kosten-effektiv eingestuft. Hier werden Preisverhandlungen empfohlen.

pan-Canadian Oncology Drug Review: pCODR

**seit 2010
klinische wie
ökonomische
Evaluationen zentral**

**Entscheidungsfindung
dezentral:
Budget Impact,
regionale Prioritäten**

**bislang 72 Bewertungen,
davon 53 zu Wirkstoffen/
Indikationen wie in EU**

**4/53 positive
Empfehlungen
8/53 Ablehnungen
35/53 moderater Nutzen
+ hohe Kosten = nicht
kosten-effektiv**

Tabelle 3.3-14: Kanada: Übersicht über pCODR Bewertungen von Onkologika

Wirkstoff	Indikation	J Empfehlung	pCODR Empfehlung
Ofatumumab	Refraktäre CLL	2015	NOT recommended
Lapatinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	2013	NOT recommended,
Pazopanib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Weichteilsarkom	2012	NOT recommended
Regorafenib	Metastasiertes CRC	2013	NOT recommended
Regorafenib	Resubmission mCRC	2015	NOT recommended
Bortezomib	Multipl. Myelom (Konsolidierungstherapie)	2013	NOT recommended
Bortezomib	Multipl. Myelom (Erhaltungstherapie)	2013	NOT recommended
Pertuzumab	Lokal fortgeschrittenes & entzündliches Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	2015	NOT recommended
Ceritinib	Fortgeschrittenes NSCLC (ALK positive)	2015	NOT recommended
Pemetrexed	NSCLC (Erhaltungstherapie)	2013	NOT cost-effective
Sunitinib	pNET (Zweitlinientherapie)	2012	NOT cost-effective
Bendamustine	CLL (Erstlinientherapie)	2013	NOT cost-effective
Everolimus	Inoperabler, fortgeschrittener pNET	2012	NOT cost-effective
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose (Erstlinientherapie)	2015	NOT cost-effective
Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	2012	NOT cost-effective
Panitumumab	Metastasiertes CRC (Erstlinientherapie)	2015	NOT cost-effective
Ipilimumab	Fortgeschrittenes Melanom	2012	NOT cost-effective
Everolimus	Fortgeschrittenes Mammakarzinom	2013	NOT cost-effective

Wirkstoff	Indikation	J Empfehlung	pCODR Empfehlung
Vemurafenib	Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	2012	NOT cost-effective
Brentuximab	Rezidiertes/therapie-refraktäres Hodgkin-Lymphom	2013	NOT cost-effective
Crizotinib	NSCLC (ALK positiv)	2015	NOT cost-effective
Lenalidomide	Multipl. Myelom (Erstlinientherapie)	2015	NOT cost-effective
Abiraterone acetate	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom/mCRPC	2013	NOT cost-effective
Brentuximab	Rezidiertes/therapie-refraktäres ALCL	2013	NOT cost-effective
Ipilimumab	Fortgeschrittenes & metastasiertes Melanom (Erstlinientherapie)	2012	NOT cost-effective
Pertuzumab	Metastasiertes Mammakarzinom (HER2 positiv) (Erstlinientherapie)	2013	NOT cost-effective
Vismodegib	Fortgeschrittenes Basalzellkarzinom	2014	NOT cost-effective
Afatinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Erstlinientherapie)	2014	NOT cost-effective
Trastuzumab emtansine	Fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom (HER2+)	2014	NOT cost-effective
Pomalidomide	Rezidiertes & therapie-refraktäres multiples Myelom	2014	NOT cost-effective
Dabrafenib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	2013	NOT cost-effective
Enzalutamide	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) (Zweitlinientherapie)	2013	NOT cost-effective
	mCRPC (Erstlinientherapie)	2015	NOT cost-effective
Paclitaxel	Metastasiertes Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse (Erstlinientherapie)	2014	NOT cost-effective
Bosutinib	CML	2015	NOT cost-effective
Ponatinib	CML	2015	NOT cost-effective
Pomalidomide	Rezidiertes & therapie-refraktäres multiples Myelom	2014	NOT cost-effective
Trametinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation)	2014	NOT cost-effective
Aflibercept	mCRC (Zweitlinientherapie)	2014	NOT cost-effective
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose	2015	NOT cost-effective
Ibrutinib	CLL	2015	NOT cost-effective
Ruxolitinib	PMF & post-polycythaemia-vera Myelofibrose & post-essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose	2013	NOT cost-effective
Idelalisib	Rezidierte CLL	2015	NOT cost-effective
Enzalutamide	mCRPC (Erstlinientherapie)	2015	NOT cost-effective
Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	2012	NOT cost-effective
Pembrolizumab	Inoperables/fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom	2015	NOT cost-effective
Bevacizumab	Metastasiertes/rezidiertes/refraktäres Zervixkarzinom	2015	NOT cost-effective
Pazopanib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (Erstlinien- & Zweitlinientherapie)	2013	Recommended
Bendamustine	Non-Hodgkin-Lymphom (Erstlinientherapie)	2012	Recommended
Axitinib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	2013	Recommended
Obinutuzumab afutuzumab	CLL (Erstlinientherapie)	2015	Recommended, Fludarabine contraindicated Pts.

ALCL ... anaplastisch-großzellige Lymphom; ALK ... anaplastische Lymphomkinase; AML ... akute myeloische Leukämie; CLL ... chronische lymphatische Leukämie; CML ... chronische myeloische Leukämie; CRC ... kolorektales Karzinom; CRPC ... Kastrationsresistentes Prostatakarzinom; HER2 ... humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; mCRC ... metastasiertes Kolorektalkarzinom; mCRPC ... metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; nab-Paclitaxel ... nanoparticle albumin bound paclitaxel; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; pCODR ... pan-Canadian Oncology Drug Review; PMF ... primäre Myelofibrose; pNET ... Neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse

3.3.9 Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ist eine Allianz aus 26 führenden Krebszentren weltweit und widmet sich der Entwicklung von Informations-Ressourcen zugunsten einer kontinuierlich verbesserten Patientenversorgung. Zu den Aktivitäten des NCCN gehört u. a. die Entwicklung von „Clinical Practice Guidelines“, in denen die Angemessenheit von Interventionen – so auch Arzneimitteln, thematisiert wird. Im Rahmen der NCCN-Guidelines Erstellung werden auch Bewertungen von Onkologika vorgenommen. Das Ziel ist es, den Anbietern im Gesundheitswesen, Informationen für PatientInnen für gemeinsame Entscheidungsfindung für oder gegen eine onkologische Therapie zu geben.

In sogenannten NCCN Evidence Blocks™ werden die Arzneimittel nach 5 Kategorien (E: Efficacy, S: Safety, Q: Quality and Quantity of Evidence, C: Consistency of results und A: Affordability) jeweils mit scores 1 (niedrig: geringer Nutzen, schwerwiegende Nebenwirkungen, wenig Evidenz, sehr teuer) bis 5 (hoch: sehr wirksam, minimale Nebenwirkungen, mehrere gute Studien mit konsistenten Ergebnissen, kostengünstig) beurteilt und visualisiert (vgl. Tabelle 7-5: NCCN Bewertungssystem im Appendix).

**Bewertung von
Wirksamkeit, Sicherheit,
Qualität und Konsistenz
der Evidenz, Kosten**

NCCN Evidence Blocks™

Tabelle 3.3-15: NCCN: Übersicht über Bewertungen von Onkologika

Wirkstoff	Indikation	NCCN-Bewertung
Capecitabine	CRC (adjuvante Therapie)	Stage II, no high risk: E=2, S;Q;C;A=3;
Regorafenib	mCRC	E;S=2, Q;C=3, A=2 (advanced or metastatic colon cancer, 2 nd line) A;S;Q;C;A=2 (Q;C=3 following trifluridine and tipiracil), (2 nd or 3 rd line advanced or metastatic colon cancer) E;S=2, Q;C=3, A=2 (advanced or metastatic rectal cancer, 2 nd line) A;S;Q;C;A=2 (Q;C=3 no previous trifluridine and tipiracil), (2 nd or 3 rd line advanced or metastatic rectal cancer)
Temsirolimus	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	E=2, S;Q;C=3, A=2 (relapsed or stage 4 irresectable kidney cancer, 1 st line, other risk groups) E;Q;A=2, S;C=3 (subsequent therapy)
Panitumumab	mCRC (KRAS-Wildtyp) (Zweitlinientherapie)	E, S, Q, C=3, A=2 (advanced or metastatic colon cancer and rectal cancer)
Capecitabine	CRC (adjuvante Therapie)	Stage II, high risk: E;S;Q;C;A=3; E;S;Q;C;A=3 (adjuvant therapy for pT3–4, No, Mo or pT1–4, N 1–2 rectal cancer)
Capecitabine	mCRC (Erstlinientherapie)	E;S=3, Q,C=4, A=3 (advanced or metastatic colon cancer, 1 st line) E;S=3, Q;C=4, A=3 (advanced or metastatic rectal cancer, 1 st line)
Panobinostat	Rezidiertes multiples Myelom	E=3, S=2, Q;C=4, A=2 (previously treated multiple myeloma, in combination with Bortezomib and Dexamethasone)
Cetuximab	mCRC	E;S;Q;C=3, A=2 (advanced or metastatic colon cancer, 1 st line, 2 nd line, 3 rd line) E;S;Q;C=3, A=2 (advanced or metastatic rectal cancer, 1 st line, 2 nd line, 3 rd line)
Lenalidomide	Multiples Myelom (Erstlinientherapie)	E=3, S;Q;C=4, A=2 (primary therapy for transplant candidates)
Bosutinib	CML	E;S;Q;C=3, A=2 (advanced phase CML) E;S=3, Q=2, C=3, A=2 (relapse after allogeneic hct, chronic and accelerated phase)
Everolimus	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	E;S=3, Q;C=4, A=2 (subsequent therapy of relapsed or stage 4 irresectable kidney cancer)

Wirkstoff	Indikation	NCCN-Bewertung
Panitumumab	Metastasiertes CRC (Erstlinientherapie)	E;S;Q;C=3, A=2 (advanced metastatic colon cancer, 1 st line) E;S;Q;C=3, A=2 (advanced metastatic rectal cancer)
Ponatinib	CML	E;S;Q;C=3, A=2 (1 st line blast phase CML) E;S;C=3, Q;A=2, (chronic phase) E;S;Q;C=3, A=2 (accelerated phase) E;S=3, Q;C;A=2, (blast phase), (relapse following allogeneic hct)
Pazopanib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (Erstlinien- & Zweitlinientherapie)	E;S;Q;C=3, A=2 (subsequent therapy)
Bortezomib	Multiples Myelom (Konsolidierungstherapie od. Erhaltungstherapie)	E=3, S;Q;C=4, A=2 (previously treated MM)
Axitinib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	E;S;=3, Q;C;=4, A=2 (relapse or stage 4 irresectable kidney cancer, 1 st line and subsequent)
Dasatinib	CML (Erstlinientherapie)	E=4, S;Q;C=3, A=2 (accelerated phase CML)
Nilotinib	CML (Erstlinientherapie)	E;S=4, Q;C=3, A=2 (accelerated phase CML)
Ponatinib	CML	E=4, S;Q;C;=3, A=2 (1 st line accelerated phase CML) E=4, S;Q;=3, C=4, A=2 (2 nd line and subsequent lines)
Capecitabine	CRC (adjuvante Therapie)	Stage III: E=4, S=3, Q;C=4, A=3
Pazopanib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (Erstlinien- & Zweitlinientherapie)	E=4; S=3, Q;C;=5, A=2 (1 st line therapy of relapsed or stage 4 irresectable kidney cancer)
Lenalidomide	Multiples Myelom (Erstlinientherapie)	E;S;Q;C=4, A=2 (primary therapy for non-transplant candidates)
Pomalidomide	Rezidiertes & therapie-refraktäres multiples Myelom	E;S;Q;C=4, A=2 (previously treated MM)
Bortezomib	Multiples Myelom (Konsolidierungstherapie od. Erhaltungstherapie)	E;S;Q;C=4, A=2, (maintenance)
Temsirolimus	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	E;S;=3, Q;C;=4, A=2 (relapsed or stage 4 irresectable kidney cancer, 1 st line, poor prognosis)

Legende: weiß E/S = 4 oder 5, hellgrau E/S = 3, dunkelgrau E/S = 1 oder 2, 3

CML ... chronische myeloische Leukämie; CRC ... Kolorektalkarzinom; mCRC ... metastasiertes Kolorektalkarzinom; MM ... multiples Myelom

Quelle: <http://www.nccn.org/evidenceblocks/default.aspx>

3.4 Länderstudien im Vergleich: Nutzenbewertungen

14 Medikamente in 15 Indikationen durchgängig negativ bewertet

Eine Übersicht über die Bewertungen der einzelnen Länder (es wurden nur nationale und supranationale Empfehlungen berücksichtigt) gibt folgendes Bild: 14 Medikamente in 15 Indikationen werden von all jenen Ländern/Organisationen, die das Medikament bewertet hatten, negativ beurteilt:

- ✱ Ablehnung für „essential medicine list¹“, (WHO),
- ✱ Not commended (NICE), delisted (CDF),
- ✱ ASMR 5 (HAS),
- ✱ Kein Zusatznutzen (IQWiG),

¹ Einschränkung: Der Auftrag der WHO ist nicht eine konkrete Negativ-/Positivliste für einzelne Länder zu erstellen, sondern Empfehlungen für Prioritäten zu geben. In diesem Sinne werden die Medikamente nicht als prioritär empfohlen.

- ✱ Not commended (pCODR),
- ✱ Nur temporäre Refundierung und/oder unter Dokumentation (Managed Entry Agreements)(AIFA, Art. 81 in Belgien).

Diese negativ bewerteten Onkologika sind in Tabelle 3.4-1 zu finden.

Tabelle 3.4-1: Einheitlich* negativ bewertete Medikamente/Indikationen

Wirkstoff	Indikation	Bewertungen
Ofatumumab	Refraktäre CLL	6x: HAS/ASMR5, NICE/NR, CDF/delisted, pCODR/NR, NOKC/NL, AIFA/MEA
Erlotinib	NSCLC (Erhaltungstherapie)	5x: NICE/NR, BE/Art81, WHO/NE, AIFA/MEA
Lapatinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes MammaCA (Erstlinientherapie)	4x: NICE/NR, CDF/delisted, pCODR/NR, AIFA/MEA
Bevacizumab	Metastasiertes MammaCA (Erstlinientherapie)	4x: HAS/ASMR5, NICE/NR, BE/Art81, AIFA/MEA
Gefitinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Zweitlinientherapie)	4x: HAS/ASMR5, NICE/NR, WHO/NE, AIFA/MEA
Panitumumab	Metastasiertes CRC & Kolonkarzinom (KRAS-Wildtyp) (Zweitlinientherapie)	4x: HAS/ASMR5, NICE/NR, AIFA/MEA, NCCN**
Ramucirumab	Fortgeschrittenes Karzinom des Magens & Übergangsbereichs der Speiseröhre in den Magen (Zweitlinientherapie)	3x: HAS/ASMR5, NICE/NR, BE/Art81
Bevacizumab	Rezidiertes/metastasiertes Mammakarzinom (Zweitlinientherapie)	3x: HAS/ASMR5, BE/Art81, AIFA/MEA
Vinflunine	Fortgeschrittenes/metastasiertes Transitionalzellkarzinom (Zweitlinientherapie)	3x: HAS/ASMR5, NICE/NR, AIFA/MEA
Trabectedin	Rezidiertes Ovarialkarzinom	3x: HAS/ASMR5, NICE/NR, AIFA/MEA
Pazopanib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Weichteilsarkom	3x: CDF/delisted, pCODR/NR, AIFA/MEA
Dabrafenib	Nicht resezierbares/metastasiertes malignes Melanom	2x: IQWiG/kZN
Catumaxomab	maligne Aszites bei Ca	2x: ZIN/NL, AIFA: MEA
Degarelix	Fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostatakarzinom	1x: HAS/ASMR5
Tegafur	Magenkarzinom	1x: ZIN/NL

* einheitlich = alle Bewertungen kommen zum selben Ergebnis,

** NCCN-Bewertung: E, S, Q, C=3, A=2 (Bedeutung vgl. Tabelle 7-5 im Appendix)

CML ... chronische myeloische Leukämie; CRC ... Kolorektalkarzinom; MM ... multiples Myelom; mCRC ... metastasiertes Kolorektalkarzinom; NL ... Negativliste, NR ... not recommended, kZN ... kein Zusatznutzen, MEA ... managed entry agreements

27 weitere Medikamente in 34 Indikationen werden zwar nicht einheitlich, aber von den meisten Ländern/Organisationen, in denen das Medikament bewertet wurde, negativ bewertet:

- ✱ Abgelehnt oder aufgeschoben für „essential medicine list“ (WHO),
- ✱ Not recommended (NICE), delisted (CDF),
- ✱ ASMR 4 oder 5 (HAS),
- ✱ Kein oder geringer Zusatznutzen(IQWiG),
- ✱ Not recommended oder nur bei akzeptabler Kosten-Effektivitäts Ratio (pCODR),
- ✱ Nur temporäre Refundierung und/oder unter Dokumentation (Managed Entry Agreements) (AIFA, Art. 81 in Belgien).

Diese mehrheitlich negativ bewerteten Onkologika/Indikationen sind in Tabelle 3.4-2 zu finden.

27 Medikamente in 34 Indikationen mehrheitlich negativ bewertet

Tabelle 3.4-2: Mehrheitlich* negativ bewertete Medikamente/Indikationen

Wirkstoff	Indikation	Bewertungen
Trastuzumab Emtansin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	9x: IQWiG/eZN, HAS/ASMR2, NICE/NR, CDF/A, pCODR/ CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA, WHO/Ag, NOKC/NL
Aflibercept	Metastasiertes CRC	8x: IQWiG/gZN, HAS/ASMR5, NICE/NR, CDF/delisted, pCODR/NR, BE/Art81, AIFA/MEA, NOKC/NL
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose (Erstlinientherapie)	7x: HAS/ASMR4, NICE/NR, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA, NOKC/PL
Pertuzumab	Lokal fortgeschrittenes & entzündliches Mammakarzinom	7x: IQWiG/gZN, CDF/A, pCODR/NR, BE/Art81, AIFA/MEA, WHO/Ag, NOKC/PL
Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	7x: IQWiG/gZN, HAS/ASMR4, NICE/NR, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, AIFA/MEA, NOKC/PL
Dasatinib	CML (Erstlinientherapie)	7x: HAS/ASMR2, NICE/NR, CDF/A, BE/Art81, AIFA/MEA, WHO/Ag, NCCN**
Pertuzumab	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	7x: IQWiG/eZN, HAS/ASMR3, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA, WHO/Ag, NOKC/PL
Crizotinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC	7x: IQWiG/bZN, HAS/ASMR3, NICE/NR, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA
Paclitaxel	Metastasiertes Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse (Erstlinientherapie)	6x: HAS/ASMR4, NICE/NR, CDF/delisted, pCODR/ CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA
Pomalidomide	Rezidiertes & therapie-refraktäres multiples Myelom	6x: IQWiG/kZN, HAS/ASMR3, NICE/NR, CDF/delisted, pCODR/CE-Ratio, NCCN**
Ipilimumab	Fortgeschrittenes & metastasiertes Melanom	6x: IQWiG/kZN, HAS/ASMR5, NICE/R, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA
Bosutinib	CML	6x: HAS/ASMR5, NICE/NR, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, AIFA/MEA, NCCN**
Regorafenib	Metastasiertes CRC	5x: IQWiG/gZN, HAS/ASMR5, pCODR/NR, BE/Art81, NCCN**
Lenalidomide	Multiples Myelom (Erstlinientherapie)	5x: CDF/delisted, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA, NCCN**
Erlotinib	NSCLC (Erstlinientherapie)	5x: HAS/ASMR4, NICE/R, BE/Art81, AIFA/MEA, WHO/NE
Pemetrexed	NSCLC (Erhaltungstherapie)	5x: HAS/ASMR5, NICE/R, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, AIFA/MEA
Everolimus	Fortgeschrittenes Mammakarzinom	5x: HAS/ASMR4, NICE/NR, CDF/A, AIFA/MEA, NCCN**
Vismodegib	Fortgeschrittenes Basalzellkarzinom	5x: IQWiG/kZN, HAS/ASMR4, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, AIFA/MEA
Everolimus	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	5x: HAS/ASMR4, NICE/NR, CDF/A, AIFA/MEA, NCCN**
Panitumumab	Metastasiertes CRC (Erstlinientherapie)	5x: HAS/ASMR5, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, AIFA/MEA, NCCN**
Nilotinib	CML (Erstlinientherapie)	5x: HAS/ASMR4, NICE/R, AIFA/MEA, WHO/Ag, NCCN**
Ponatinib	CML	5x: HAS/ASMR4, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, AIFA/MEA, NCCN**
Everolimus	Inoperabler, fortgeschrittener pNET	4x: HAS/ASMR4, CDF/delisted, pCODR/CE-Ratio, AIFA/MEA
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose	4x: HAS/ASMR5, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA
Nivolumab	Metastasiertes plattenepitheliales NSCLC	4x: IQWiG/eZN, BE/Art81, AIFA/MEA, NOKC/NL
Gefitinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Erstlinientherapie)	4x: HAS/ASMR4, NICE/R, AIFA/MEA, WHO/NE
Temsirolimus	Mantelzelllymphom	3x: HAS/ASMR4, BE/Art81, AIFA/MEA
Ceritinib	Fortgeschrittenes NSCLC (ALK positive)	3x: IQWiG/kZN, HAS/ASMR4, pCODR/NR
Idelalisib	Refraktäres follikuläres Lymphom	3x: IQWiG/kZN, BE/Art81, NOKC/PL
Sunitinib	pNET (Zweitlinientherapie)	3x: HAS/ASMR5, CDF/A, pCODR/CE-Ratio
Nintedanib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes/ lokal rückfälliges NSCLC	3x: IQWiG/gZN, NICE/R, BE/Art81

Wirkstoff	Indikation	Bewertungen
Bevacizumab	Metastasiertes/rezidivierendes/refraktäres Zervixkarzinom,	3x: CDF/A, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81
Trametinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation)	2x: IQWiG/kZN, pCODR/CE-Ratio
Decitabine	AML (Erstlinientherapie)	2x: HAS/ASMR4, AIFA/MEA

* *mehrheitlich* = > 50 % der Bewertungen kommen zum selben Ergebnis

** *NCCN-Bewertung* (Bedeutung vgl. Tabelle 7-5 im Appendix), *CE-Ratio* = nur bei akzeptabler CE-Ratio

A ... approved; Ag ... aufgeschoben; ALK ... anaplastische Lymphomkinase; AML ... akute myeloische Leukämie; CML ... chronische myeloische Leukämie; CRC ... Kolorektalkarzinom; eZN ... erheblicher Zusatznutzen; gZN ... geringer Zusatznutzen; kZN ... kein Zusatznutzen; MEA ... managed entry agreements; NL ... Negativliste; NR ... not recommended; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; NE ... not essential; PL ... Positivliste; pNET ... Neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse; R ... recommended

16 Medikamente in 22 Indikationen werden einheitlich positiv beurteilt, wobei bei 15 nur eine Bewertung vorliegt:

- ✱ Aufnahme in „essential medicine list“ (WHO),
- ✱ Recommended (NICE), approved (CDF),
- ✱ ASMR 2 oder 3 (HAS),
- ✱ Beträchtlicher Zusatznutzen, ZN nicht quantifizierbar (IQWiG),
- ✱ Recommended (pCODR),
- ✱ Keine MEA in Belgien oder Italien.

**16 Medikamente/
22 Indikationen werden
einheitlich positiv
beurteilt**

Diese 22 Onkologika/Indikationen sind in Tabelle 3.4-3 zu finden.

Tabelle 3.4-3: *Einheitlich* positiv bewertete Medikamente/Indikationen*

Wirkstoff	Indikation	Bewertungen
Obinutuzumab afutuzumab	CLL (Erstlinientherapie)	4x: HAS/ASMR3, NICE/R, pCODR/R, NOKC/PL
Bendamustine	Non-Hodgkin-Lymphom (Erstlinientherapie)	3x: HAS/ASMR3, CDF/A, pCODR/R
Trastuzumab	Fortgeschrittenes/entzündliches Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	3x: NICE/R, WHO/E, NOKC/PL
Capecitabine	CRC (adjuvante Therapie)	3x: NICE/R, WHO/E, NCCN**
Capecitabine	Metastasiertes CRC (Erstlinientherapie)	3x: NICE/R, WHO/E, NCCN**
Ruxolitinib	Polycythaemia vera	2x: IQWiG/Znq, HAS/ASMR3
Topotecan hydrochloride	Rezidivierter SCLC	1x: NICE/R
Topotecan hydrochloride	Persistentes/rezidivierendes Zervixkarzinom	1x: NICE/R
Docetaxel	Mammakarzinom (adjuvante Therapie)	1x: NICE/R
Bendamustine	Non-Hodgkin-Lymphom (Zweitlinientherapie)	1x: CDF/A
Capecitabine	Fortgeschrittenes Magenkarzinom (Erstlinientherapie)	1x: NICE/R
Capecitabine	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	1x: WHO/E
Capecitabine	Metastasiertes CRC (Zweitlinientherapie)	1x: WHO/E
Panobinostat	Rezidiertes multiples Myelom	1x: NICE/R, NCCN**
Pemprolizumab	fortgeschrittenes (nicht resezierbares/metastasierendes) Melanom	1x: IQWiG/bZN
Sipuleucel-T	Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom	1x: IQWiG/Znq
Clofarabine	Rezidivierende/refraktäre ALL	1x: CDF/A
Clofarabine	Rezidivierende/refraktäre AML	1x: CDF/A

Wirkstoff	Indikation	Bewertungen
Pegylated Liposomal Doxorubicin	Sarkom	1x: CDF/A
Sorafenib	Papilläres oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom	1x: CDF/A
Bevacizumab	Niedriggradiges Gliom im Kindesalter	1x: CDF/A
Ibrutinib	Rezidiertes/refraktäres Mantelzellymphom	1x: CDF/A

* einheitlich = alle Bewertungen kommen zum selben Ergebnis;

** NCCN-Bewertung (Bedeutung vgl. Tabelle 7-5 im Appendix)

A ... approved; ALL ... akute lymphatische Leukämie; AML ... akute myeloische Leukämie; bZN ... beträchtlicher Zusatznutzen; CLL ... chronische lymphatische Leukämie; CML ... chronische myeloische Leukämie; CRC ... Kolorektalkarzinom; E ... essential; mCRC ... metastasiertes Kolorektalkarzinom; MEA ... managed entry agreements; NHL ... Non-Hodgkin Lymphom; Ph ... Philadelphia Chromosom; PL ... Positivist; R ... recommended; SCLC ... kleinzelliges Lungenkarzinom; Znq ... Zusatznutzen nicht quantifiziert

**28 Medikamente in
30 Indikationen:
mehrheitlich positiv**

28 Medikamente in 30 Indikationen werden zwar nicht einheitlich, aber von jenen Ländern/Organisationen, von denen das Medikament bewertet wurde, mehrheitlich eher positiv bewertet:

- ✱ Aufnahme oder Verschiebung in „essential medicine list“ (WHO),
- ✱ Recommended (NICE), approved (CDF),
- ✱ ASMR 3 oder 4 (HAS),
- ✱ Beträchtlicher, erheblicher, geringer oder kein Zusatznutzen (IQWiG),
- ✱ Recommended oder nur bei akzeptabler Kosten-Effektivitäts Ratio (pCODR),
- ✱ Nur temporäre Refundierung und/oder unter Dokumentation (Managed Entry Agreements) (AIFA, Art 81 in Belgien).

Tabelle 3.4-4: Mehrheitlich* eher positiv bewertete Medikamente/Indikationen

Wirkstoff	Indikation	Bewertungen
Cetuximab	mCRC	3x: CDF/A, AIFA/MEA, NCCN**
Mifamurtide	Osteosarkom (Erstlinientherapie)	2x: NICE/R, AIFA/MEA
Plerixafor	Lymphom & multiples Myelom	2x: HAS/ASMR3, AIFA/MEA
Azacitidine	Myelodysplastisches Syndrom & AML & CML	2x: NICE/R, AIFA/MEA
Cetuximab	Fortgeschrittener Kopf- und Halstumor	2x: CDF/A, AIFA/MEA
Nelarabine	Refraktäre T-Zell ALL oder refraktäres T-Zell NHL	2x: CDF/A, AIFA/MEA
Ponatinib	Ph+ ALL mit T315I Mutation	2x: CDF/A, AIFA/MEA
Sorafenib	Fortgeschrittenes hepatozelluläres Karzinom	2x: CDF/A, AIFA/MEA
Pembrolizumab	Inoperables/fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom	3x: NICE/R, pCODR/CE-Ratio, NOKC/PL
Cabozantinib	Fortschreitendes & lokal inoperables medulläres Schilddrüsenkarzinom	2x: HAS/ASMR4, CDF/A
Vandetanib	Inoperables lokal fortgeschrittenes/metastasiertes medulläres Schilddrüsen-Karzinom	4x: IQWiG/gZN, HAS/ASMR4, CDF/A, AIFA/MEA
Lenalidomide	Myelodysplastisches Syndrom & Leukämie	5x: HAS/ASMR3, NICE/R, CDF/A, BE/Art81, AIFA/MEA
Enzalutamide	mCRPC	7x: IQWiG/eZN, HAS/ASMR3, NICE/R, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA, NOKC/PL
Idelalisib	Rezidierte CLL	7x: IQWiG/kZN, HAS/ASMR3, NICE/R, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, NOKC/PL

Wirkstoff	Indikation	Bewertungen
Abiraterone acetate	Metastasiertes Prostatakarzinom	6x: HAS/ASMR ₃ , NICE/R, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA
Brentuximab	Rezidiertes/therapie-refraktäres Hodgkin-Lymphomen	6x: HAS/ASMR ₃ , CDF/A, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA, NOKC/PL
Bendamustine	CLL (Erstlinientherapie)	5x: HAS/ASMR ₃ , NICE/R, CDF/delisted, pCODR/CE-Ratio, WHO/E
Enzalutamide	mCRPC (Erstlinientherapie)	7x: HAS/ASMR ₄ , NICE/R, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA, NOKC/PL
Rituximab	CLL (Zweitlinientherapie)	3x: NICE/R, BE/Art81, WHO/E
Ruxolitinib	Myelofibrose mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	4x: IQWiG/bZN, NICE/NR, CDF/A, AIFA/MEA
Rituximab	Follikuläres Lymphom (Erhaltungstherapie)	3x: HAS/ASMR ₃ , NICE/R, BE/Art81
Nivolumab	Inoperables/metastasiertes Melanom	3x: IQWiG/eZN, BE/Art81, NOKC/PL
Pazopanib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (Erstlinien- & Zweitlinientherapie)	5x: HAS/ASMR ₅ , NICE/R, pCODR/R, AIFA/MEA, NCCN**
Ipilimumab	Nicht resezierbares/metastasiertes malignes Melanom (Zweitlinie)	4x: IQWiG/bZN, NICE/R, BE/Art81, AIFA/MEA
Rituximab	CLL (Erstlinientherapie)	4x: HAS/ASMR ₃ , NICE/(R), BE/Art81, WHO/E
Ruxolitinib	primäre Myelofibrose & post-polycythaemia-vera Myelofibrose & post-essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose	5x: HAS/ASMR ₃ , NICE/NR, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, AIFA/MEA
Vemurafenib	Melanom (BRAF V600 Mutation)	5x: HAS/ASMR ₃ , NICE/R, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA
Brentuximab	Rezidiertes/therapie-refraktäres ALCL	4x: HAS/ASMR ₃ , CDF/A, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81
Afatinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC	5x: IQWiG/eZN, HAS/ASMR ₅ , NICE/R, pCODR/CE-Ratio, AIFA/MEA
Dabrafenib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	5x: IQWiG/eZN, HAS/ASMR ₅ , NICE/R, pCODR/CE-Ratio, AIFA/MEA

* mehrheitlich = > 50 % der Bewertungen kommen zum selben Ergebnis

** NCCN-Bewertung (Bedeutung vgl. Tabelle 7-5 im Appendix), CE-Ratio = nur bei akzeptabler CE-Ratio

A ... approved; ALCL ... Anaplastisch-großzelliges Lymphom; bZN ... beträchtlicher Zusatznutzen; CLL ... chronische lymphatische Leukämie; CML ... chronische myeloische Leukämie; E ... essential; eZN ... erheblicher Zusatznutzen; gZN ... geringer Zusatznutzen; kZN ... kein Zusatznutzen; mCRC ... metastasiertes Kolorektalkarzinom; MEA ... managed entry agreements; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PL ... Positivliste; R ... recommended

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung Nutzen

Zum Zeitpunkt der Zulassung durch die EMA ist bei vielen Medikamenten der tatsächliche Nutzen nicht bekannt: von den zwischen 2009 und 2015 zugelassenen Onkologika in 114 Indikationen sind bei 26 (23 %) weder Informationen zum Endpunkt Überleben, noch zum Endpunkt progressionsfreies Überleben verfügbar (NV, vgl. Tabelle 7-1 im Appendix). Betrachtet man diese Studienendpunkte im Einzelnen, sind für 33 (29 %) Indikationen keine Informationen bezüglich des Gesamtüberlebens und für 41 (36 %) Indikationen keine Informationen betreffend des progressionsfreien Überlebens, verfügbar.

Zum Zeitpunkt der Zulassung wurde bei 12 Medikamenten/Indikationen (11 %) der Endpunkt Gesamtüberleben nicht erreicht (NE, vgl. Tabelle 7-1 im Appendix). Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde bei 4 Medikamenten/Indikationen (3,5 %) nicht erreicht. Bei 4 weiteren Medikamenten/Indikationen (3,5 %) war der Endpunkt Gesamtüberleben nicht schätzbar (NS, vgl. Tabelle 7-1 im Appendix).

37 Medikamenten/Indikationen (45 %) haben zum Zeitpunkt der Zulassung einen medianen Überlebensvorteil von bis zu 3 Monate (> 0 Tage bis ≤ 3 Monate) gegenüber der Vergleichstherapie gezeigt. Weitere 14 Medikamenten/Indikationen (13 %) zeigten einen medianen Überlebensvorteil von 3 Monate bis 5,8 Monate.

**Europa/EMA:
2009–2015:
Medikamente in 114
Indikationen zugelassen**

**bei ca 1/3 kein Wissen
zu OS oder PFS zum
Zeitpunkt der Zulassung**

**45 % ≤ 3 Monate
Lebensverlängerung**

13 % 3M bis 5,8 M

4.2 Zusammenfassung Methoden

Der Erarbeitung von methodischen Bezugssystemen zur Bewertung von Onkologika durch die beiden großen onkologischen Fachgesellschaften ESMO (Europa) und ASCO (US-Amerika) wurde große mediale Aufmerksamkeit geschenkt. Beiden „Frameworks“ wie auch der für das AMNOG (Deutschland) entwickelten Methodik ist gemein, dass sie Indikationsspezifische Maßstäbe anlegen und also 3 Monate Lebenszeitverlängerung in einer Indikation als sehr großer Patientennutzen bewertet werden kann, in einer anderen dagegen als nur geringer. Unterschiede bestehen in der Berücksichtigung von unkontrollierten Daten (ASCO, nicht ESMO), der Berücksichtigung von statistischer Signifikanz (ESMO nicht ASCO) oder in der Rationale für Schwellenwerte (weder ESMO noch ASCO) [25].

Die ESMO verwendet Skalen für kurative (Bewertungsgrade A-C) und palliative Krebstherapien (Bewertungsgrade 1–5), um den Nutzen von Krebstherapien transparent zu bestimmen. Die ASCO entwickelte ein Bewertungssystem mit einer maximalen Punktezahl von 120, das neben klinischem Nutzen und Toxizität eines neuen Arzneimittels, aber auch die Therapiekosten berücksichtigt. Das IQWiG bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens in sechs und die Aussagesicherheit in drei Bewertungsstufen.

**ASCO & ESMO
Frameworks:
große mediale
Aufmerksamkeit**

**Gemeinsamkeit:
Indikationsspezifische
Bewertungen**

**Bewertungsgrade und
Skalen: Nutzen und
Nebenwirkungen
ASCO, ESMO, IQWiG**

Kosten: nur ASCO

**weitere eingesetzte
Methoden**

Weitere von Fachgesellschaften erarbeitete Methoden wie vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [33], sowie die von der WHO im Rahmen der Arbeiten zu „Essential Medicines“ und „Access to new medicines“ [34] eingesetzten Methode und die Anwendung von GRADE (zur Entscheidungsunterstützung in Emilia Romagna) erweitern das Methoden-Spektrum und zeigen, dass vielerorts Bemühungen für nachvollziehbare Entscheidungen, u. a. für die Ablehnung wenig effektiver, aber kostenintensiver Onkologika stattfinden.

4.3 Zusammenfassung Länderpolitiken

**Politiken,
Steuerungs- und
Regulierungsansätze
unterscheiden sich
hinsichtlich Methodik
und Ergebnispublikation**

Folgende Politiken, Steuerungs- und Regulierungsansätze, die sich vornehmlich in der Methodik und Ergebnispublikation unterscheiden, kommen, entlang eines Spektrums von unverbindlichen zu verbindlichen Medikamentenbewertungen, zum Einsatz [34, 76]:

**Frühbewertungen ohne
Ökonomische Analyse:**

✧ Horizon Scanning Programme zur Frühbewertung neuer onkologischer Medikamente ohne Empfehlungen oder Kategorisierungen nach Nutzen: entsprechend einer Untersuchung für die Jahre 2009 bis 2012 zeigte sich, dass das österreichische HSO-Programm das umfangreichste in dem Zeitfenster von wenigen Monaten vor und nach der EMA Zulassung ist [77]. Die österreichischen Frühbewertungen haben rein informativen und keinen empfehlenden Charakter.

HSO – Österreich

✧ Horizon Scanning Programme zur Frühbewertung neuer onkologischer Medikamente ohne Empfehlungen oder Kategorisierungen nach Nutzen: hier ist das österreichische HSO-Programm das umfangreichste in dem Zeitfenster von wenigen Monaten vor und nach der EMA Zulassung [77]. Die österreichischen Frühbewertungen haben rein informativen und keinen empfehlenden Charakter.

AMNOG – Deutschland

✧ Frühbewertungen wenige Monate nach Zulassung mit Einstufungen der Medikamente nach deren (Zusatz)Nutzen, aber ohne ökonomische Analysen: hier sind die Frühbewertungen des IQWiG die methodisch transparentesten [28]. Sie bilden die Grundlage für Preisverhandlungen (die intransparent bleiben). Weniger transparent (in Methode und Ergebnisdarstellung) sind dagegen die ASMR-Bewertungen (HAS) in Frankreich.

**Kosten-Effektivitäts-
Analysen:**

✧ Medikamentenbewertungen nach klinischem Nutzen und Kosten-Effektivitätsanalysen einige Monate nach Marktzulassung machen inzwischen einige Europäische Länder: diese unterscheiden sich dadurch, dass sie entweder mit oder ohne Grenzwerte für QALYs arbeiten [78, 79]. Hier sind die Bewertungen des NICE (England), des ZIN (Niederlande), des KCE (mit RIZIV/INAMI in Belgien), des NOKC (Norwegen) und des pCODR (in Kanada) öffentlich zugänglich. Kosten-Effektivitätsanalysen sind auch – unter dem Überbegriff „value-based pricing“ [80, 81] – die Basis für Preisverhandlungen, deren Ergebnis aber nicht öffentlich zugänglich ist.

**England, Niederlande,
Belgien, Norwegen**

**überregionale
Methoden:
ESMO, ASCO, GRADE**

✧ International haben die führenden Fachgesellschaften für Onkologie ESMO (Europa) und ASCO (US-Amerika), aber auch NCCN (US-Amerika), Methoden zur Unterstützung von Onkologika-Bewertungen entwickelt. Bei der WHO (weltweit), aber auch in der italienischen Region Emilia Romagna kommt die GRADE-Methodik zum Einsatz [34].

- ❖ Sofern Onkologika als effektiv, nicht aber als kosten-effektiv oder als mit großer Unsicherheit behaftet, bewertet werden, kommen immer öfter Managed-Entry-Agreements zum Einsatz [56, 63]. Dabei sind in einer Risk-Sharing Taxonomie solche Modelle zu unterscheiden, die an den Preisen ansetzen (Preisnachlass und Rabatte, freie Medikamentenabgabe, Preis-Mengen-Abkommen, Budgetobergrenzen), und solche, die am klinischen Ergebnis ansetzen (bedingte Erstattung unter Dokumentation in Registern, Performanz-basierte Bezahlung: Payment by result): hier sind England und Italien die Länder mit den meisten Erfahrungen [50, 63, 64].

Managed Entry Agreements bei Unsicherheit oder schlechter Kosten-Effektivität

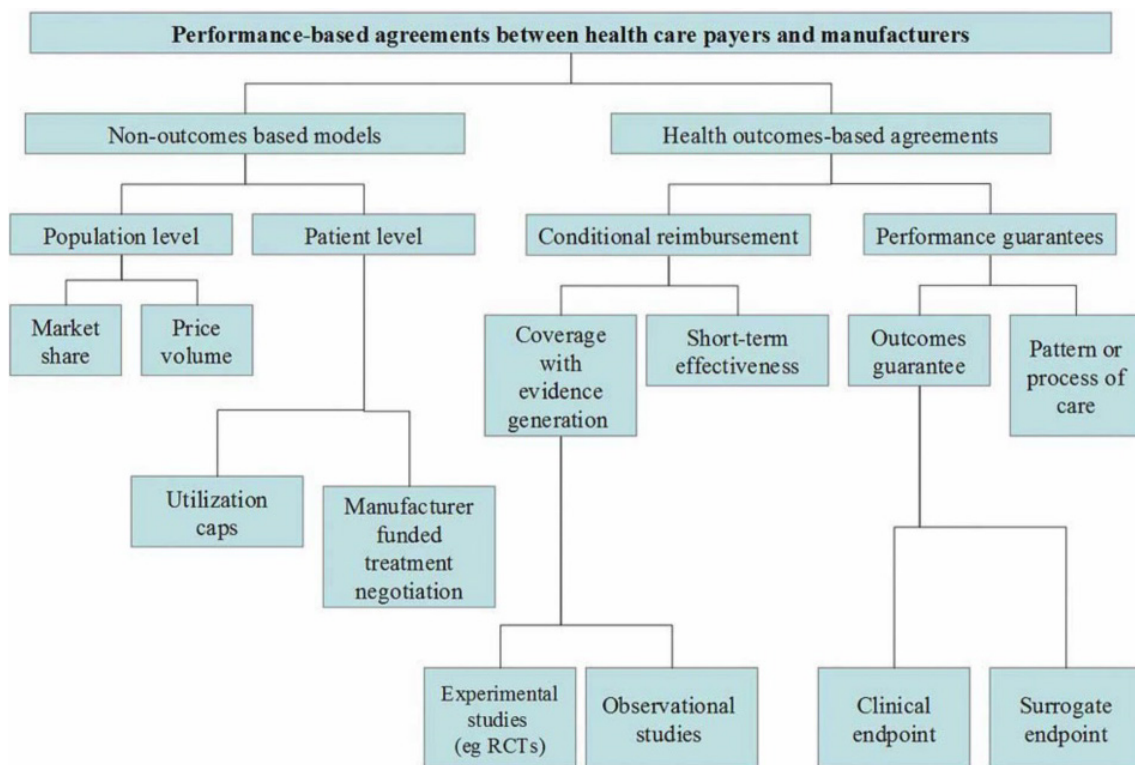


Abbildung 4.3-1: Taxonomy of Risk Sharing Agreements

Quelle: Espin [50], Carlson [82]

Argumente zugunsten von MEAs sind [50], dass sie

1. den unterstützen, den Umgang mit Unsicherheit zum Nutzen vieler Medikamente zu managen und erleichtern, indem zusätzliche Daten gesammelt werden,
2. die Angemessenheit in der Verwendung der Onkologika mit berücksichtigen,
3. den völligen Ausschluss aus der Refundierung verhindern, den Zugang zu Medikamenten geben und damit dem öffentlichen Druck begegnen können, und
4. das Budget unter Kontrolle halten können.

Argumente pro MEA

<p>Argumente contra MEA</p>	<p>Argumente gegen MEAs sind [50], dass sie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zunächst einen Beitrag leisten, Zugang zu Arzneimitteln mit unsicherem Nutzen zu schaffen und es aber zu einem späteren Zeitpunkt schwer ist, PatientInnen gegenüber zu argumentieren, worum sie dann doch nicht mehr erstattet werden, 2. mit einem zusätzlichem Mehraufwand in der Administration einhergehen, 3. gut funktionierenden IT-support voraussetzen, und 4. das gängige System des internationalen Preisvergleiches („External Price Referencing/EPR“) unterlaufen das Referenzpreis-System unterlaufen. MEA enthalten meist vertrauliche Vereinbarungen wie bestimmte Rabatte, sind intransparent und verzerren damit die Preise, da bei EPR nur auf die Listenpreise referenziert wird [83].
<p>Spätbewertungen: patientenrelevante Endpunkte</p>	<p>✱ Spätbewertungen und/oder komparative (Kosten-Effektivitäts-)Klassenbewertungen mehrere Jahre nach der Markteinführung von Medikamenten werden diskutiert [84] und zuweilen bereits durchgeführt [60]. Die Notwendigkeit dafür ergibt sich zum einen aus dem Faktum, dass die meisten Onkologika auf Basis von Surrogat-Endpunkten zugelassen werden [85] und patientenrelevante Outcomes sich erst nach Jahren zeigen [86] (wenn überhaupt ein Beweis erbracht wird [87]), zum anderen stellte die Europäische Arzneimittelbehörde EMA „Adaptive Licensing“ [88] zur Diskussion. Die Ausgestaltung von „Adaptive Licensing“, also einer beschleunigten, abgestuften Zulassung, wird noch debatiert, da sie enorme Implikationen hätte wie etwa der Marktzugang von (weiteren) Medikamenten, zu denen zum Zeitpunkt der Zulassung wenig Evidenz vorliegt [89].</p> <p>Bereits jetzt sind zahlreiche Onkologika mit „conditional or exceptional authorisation“ zugelassen [90], wenngleich eine Analyse von 4 Medikamenten („exceptional“) zeigte, dass die zusätzlich von der CHMP geforderten Daten nicht unbedingt auch (zeitgerecht) erbracht werden [91] und also die Unsicherheiten zur Wirksamkeit/Sicherheit bestehen bleiben (vgl. Abbildung 4.3-2).</p>
<p>offene Diskussion zur Preisbildung</p>	<p>Eine Diskussion (mit Konsequenzen) zur Hinterfragung der Preisbildung, zur Offenlegung der Relation vom Preis zu R&D Ausgaben und/oder zum Zusammenhang mit dem Innovationsgrad/Nutzen und dem Preis steht in Europa noch am Anfang [92, 93]: erst kürzlich zeigte eine Analyse, dass die Preisdifferenzen zwischen den einzelnen Europäischen Ländern enorm ist [94, 95] und dass die Preisbildung sich offensichtlich an der Kaufkraft des Marktes, und nicht am Nutzen des Medikamentes, orientiert [38, 96, 97].</p>
<p>und zu neuen Ansätzen bei der Bewertung des „Values“</p> <p>Werteabwägungen: individuelle vs. gesellschaftliche Präferenzen</p>	<p>Zudem werden zunehmend gesundheitsökonomische Analysen, die nicht nur mit einem Comparator-Medikament aus derselben Wirkstoffklasse vergleichen, sondern sich auch an den zur Verfügung stehenden Budgetmitteln und der Anzahl der zu behandelnden PatientInnen orientieren, gefordert [98, 99]. Individuelle Nutzenbewertung soll neben den gesellschaftlichen Präferenzen zu Ressourcenallokation zugunsten einer nachhaltigen Finanzierung solidarischer Gesundheitssysteme stehen [100], neben Effizienz sollen Werte wie Fairnes („equity“) und Gleichberechtigung („equality“) berücksichtigt werden [101].</p>

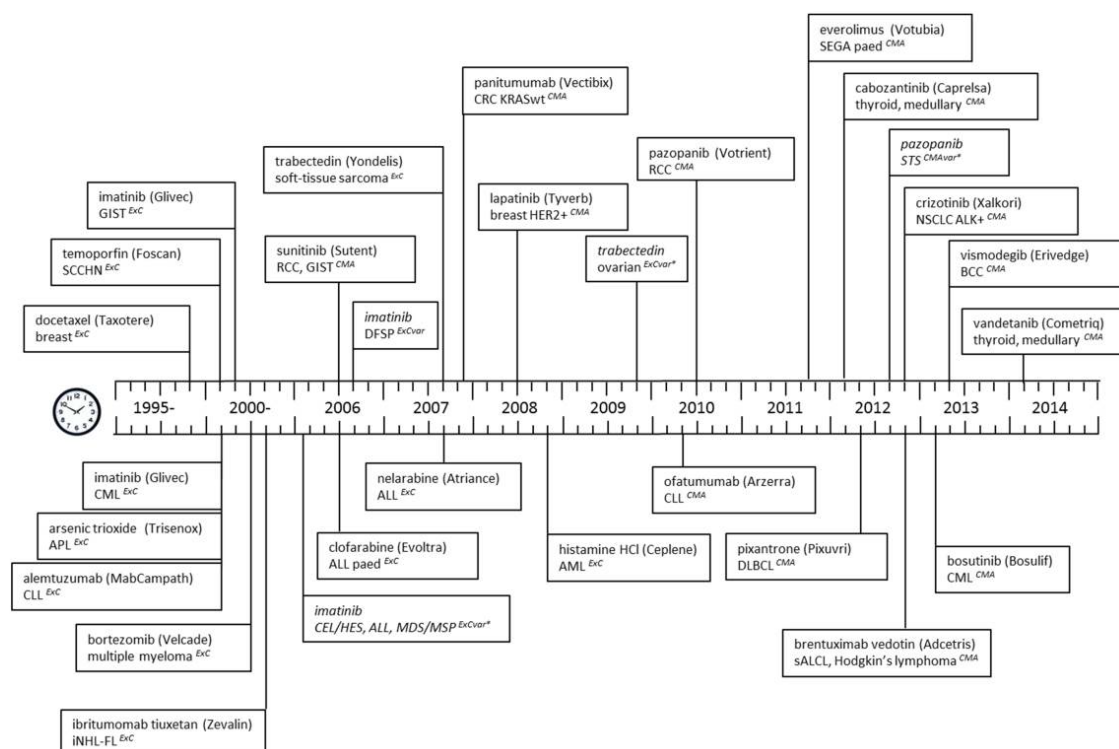


Abbildung 4.3-2: Onkologika mit „conditional or exceptional authorisation“ in Europa

Quelle: Martinalbo [90]

4.4 Zusammenfassung Länderstudien im Vergleich mit Österreich

Die im österreichischen MEL-Katalog abgebildeten Onkologika (vgl. Tabelle 4.4-1) sind zu einem Teil auch in der Liste jener Medikamente/Indikationen, die einheitlich oder mehrheitlich negativ beurteilt wurden.

zahlreiche negativ bewertete Onkologika im österr. MEL Katalog

Tabelle 4.4-1: Österreich: im MEL-Katalog abgebildete onkologische Medikamente und Anzahl der abgerechneten Einheiten 2014

	Medikament	Bewertungen
XA010	Arsentrioxid	-
XA020	Bortezomib	MM: CDF/A, pCODR/NR NCCN: E;S;Q;C=4, A=2 (Erhaltungstherapie), E=3, S;Q;C=4, A=2 (vorbehandelte MM)
XA025	Azacitidin	Myelodysplastisches Syndrom & AML & CML: NICE/R, AIFA/MEA
XA028	Mifamurtide	Osteosarkom: ZIN/NL, NICE/R, AIFA/MEA
XA030	Temsirolimus	Mantelzelllymphom: HAS/ASMR4, BE/Art 81, AIFA: MEA Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: CDF/A, BE/Art 81, AIFA: MEA NCCN: E;S;=3, Q;C;=4, A=2 (rezidivierend, Stadium IV, Erstlinien, schlechte Prognose); E=2, S;Q;C=3, A=2 (rezidivierend, Stadium IV, Erstlinien, andere Risikogruppen); E;Q;A=2, S;C=3 (Erhaltungstherapie)
XA038	Interferon Alpha	-

	Medikament	Bewertungen
XAo40	Alemtuzumab	CLL: – (Multiple Sklerose)
XAo42	Aflibercept	mCRC: IQWiG/gZN, HAS/ASMR5, NICE/NR, CDF/delisted, pCODR/NR, BE/Art81, AIFA/MEA, NOKC/NL
XAo50	Gemtuzumab	AML: –
XAo60	Bevacizumab	Zahlreiche Indikationen (vgl. Tabelle 3.4-1 bis 3.4-4.)
XAo64	Brentuximab Vedotin	HL+NHL: NOKC/PL, AIFA/MEA
XAo68	Catumaxomab	maligne Aszites bei Ca: ZIN/NL, AIFA/MEA
XAo70	Cetuximab	mCRC (Erstlinie): AIFA/MEA, CDF/A, ZIN/NL NCCN: E;S;Q;C=3, A=2 (1 st line, 2 nd line, 3 rd line) Kopf-Hals Ca: AIFA/MEA, CDF/A
XAo74	Ipilimumab	Fortgeschrittenes & metastasiertes Melanom: IQWiG/k ZN, HAS/ASMR5, NICE/R, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA
XAo76	Obinutuzumab	CLL (Erstlinientherapie): HAS/ASMR3, NICE/R, pCODR/R, NOKC/PL
XAo77	Ofatumumab	Refraktäre CLL: HAS/ASMR5, NICE/NR, CDF/delisted, pCODR/NR, NOKC/NL, AIFA/MEA
XAo78	Ofatumumab	Refraktäre CLL: HAS/ASMR5, NICE/NR, CDF/delisted, pCODR/NR, NOKC/NL, AIFA/MEA
XAo80	Panitumumab	mCRC (Zweitlinientherapie): HAS/ASMR5, NICE/NR, AIFA/MEA, NCCN: E, S, Q, C=3, A=2
XAo82	Pertuzumab	Lokal fortgeschrittenes & entzündliches Mammakarzinom: IQWiG/gZN, CDF/A, pCODR/NR, BE/Art81, AIFA/MEA, WHO/Ag, NOKC/PL
XAo88	Ramucirumab	Fortgeschrittenes MagenCa: HAS/ASMR5, NICE/NR, BE/Art81
XAo90	Rituximab	Follikuläres Lymphom: ASMR 2
XA100	Trastuzumab	Zahlreiche Indikationen
XA110	Trastuzumab	Zahlreiche Indikationen
XA112	Trastuzumab emtansin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom: IQWiG/eZN, HAS/ASMR2, NICE/NR, CDF/A, pCODR/CE-Ratio, BE/Art81, AIFA/MEA, WHO/Ag, NOKC/NL
XA120	Ibritumomab	Fortgeschrittenes/entzündliches Mammakarzinom (Erstlinientherapie): NICE/R, WHO/E, NOKC/PL
XA125	Radium-223 Dichlorid	mCRPC: IQWiG/bZN, ASMR 4, NICE/R, NOKC/PL
XA130	intraarterielle Chemotherapie	-
XA149	sonstige Chemo- oder Immuntherapie	-

** NCCN-Bewertung (Bedeutung vgl. Tabelle 7-5 im Appendix),

CE-Ratio= nur bei akzeptabler CE-RatioA ... approved, Ag ... aufgeschoben, AML ... akute myeloische Leukämie, Art ... Artikel, BE ... Belgien, bZN ... beträchtlicher Zusatznutzen, Ca ... Karzinom, CLL ... chronische lymphatische Leukämie, CML ... chronische myeloische Leukämie, E ... essential medicine, eZN ... erheblicher Zusatznutzen, gZN ... geringer Zusatznutzen, HL ... Hodgkin Lymphom, kZN ... kein Zusatznutzen, mCRC ... metastasiertes Kolorektalkarzinom, MEA ... Managed Entry Agreements, MM ... multiples Myelom, NHL ... Non-Hodgkin Lymphom, NR ... not recommended, NL ... Negativliste, PL ... Positivliste, R ... recommended

4.5 Limitationen

Der vorliegende Bericht wurde im Rahmen der alljährlichen Bewertungen Medizinische Einzelleistungen (MEL) durchgeführt und musste daher in einem engen Zeitfenster erstellt werden. Aus diesem Grund wurden zahlreiche Informationen nicht berücksichtigt. Es wurde keine systematische Literatursuche durchgeführt, sondern nur eine Handsuche nach Vorauswahl einzelner Länder. In einem Schneeballsystem wurden (bestehende) Kontakte zu relevanten Quellen befragt.

Darüber hinaus wurden nur publizierte Quellen (Publikationen oder online Quellen) für diese Übersicht herangezogen. Das umfangreiche Wissen aus unveröffentlichten Quellen (z. B. durch Interviews oder informelle Informationen), die in diesem Gebiet vielfältig sind, flossen nicht in den Bericht ein.

Ebenfalls aus Zeitgründen wurde auf weitere Methoden zur Bewertung der Onkologika nicht eingegangen: das betrifft insbesondere die in der Emilia Romagna eingesetzte GRADE-Methodik [34], die auch bei den EM-Listen der WHO eingesetzt wird und jene vom NCCN entwickelte Methode zur Visualisierung der Bewertungen für informierte Patientenentscheidungen [33]. Die von der ESMO und ASCO entwickelten Methoden wurden zwar detailliert beschrieben, Anwendungsbeispiele wurden aber nicht präsentiert. Auch wird in diesem Bericht keine detaillierte Beschreibung von gesundheits-ökonomischen Evaluationen vorgelegt.

Aus diesen Gründen – enges Zeitfenster und Vorauswahl von Ländern – konnten Informationen zu einzelnen Ländern, zu denen Informationen zur Verfügung stehen würden, nicht ausgewertet werden. Das betrifft etwa die umfangreichen Medikamentenbewertungen des Scottish Medicines Consortium (SMC) [102] oder des Institut d'excellence en sante et en services sociaux (INESS) [103]. Die Länderprofile jener Länder, die ausgewählt wurden, sind ebenfalls sehr kurz gehalten und so fehlt es zuweilen an Tiefe und somit wichtigen Kontextinformationen.

Nicht zuletzt wurden die Informationen in den Tabellen aus den diversen Quellen – zwecks Übersichtlichkeit – stark gekürzt, wodurch – naturgemäß – Detailinformationen verloren gingen. Tabellen mit umfassenden Informationen können aber bei den Autorinnen.

**Bericht in engem
Zeitfenster von
3 Monaten erstellt**

**Länder-VORauswahl,
Handsuche, Kontakte**

**nur publizierte Quellen
Informationen
stark gekürzt**

**GRADE, NCCN
Methodik nur erwähnt,
nicht detailliert
beschrieben**

**ESMO & ASCO ohne
Anwendungsbeispiele**

**SMC, INESS etc.
nicht ausgewertet**

**Länderprofile: wenig
Kontextinformationen**

**Tabellen:
Übersichtlichkeit vs.
Detailinformationen**

5 Schlussfolgerungen

Immer öfter müssen sich neue onkologische Medikamente, nicht nur von VertreterInnen der Gesundheitsadministration, die Frage „wie viel oder wie wenig klinischer Nutzen im Vergleich zum Schaden (Nebenwirkungen [104]) ist eigentlich genug, um noch von medizinischem Fortschritt und Innovation sprechen zu können?“ oder „Why do cancer drugs get such an easy ride?“ [105] gefallen lassen. Es sind inzwischen keineswegs nur Kostenträger, die diese Frage stellen. Es sind die onkologischen Fachgesellschaften selbst, die begonnen haben, den tatsächlichen Nutzen vieler neuer Onkologika zu hinterfragen [106].

Neben dem ASCO Framework und dem ESMO MCB hat auch das NCCN ein Punktesystem entwickelt: es soll vor allem PatientInnen eine Orientierung über den Nutzen einzelner Medikamente geben. Derzeit wird im NCCN an einem „White Paper“ gearbeitet, das im Winter 2016 veröffentlicht werden soll [33]. Auch empfiehlt die ASCO in ihrer Choosing Wisely Initiative, PatientInnen mit einem niedrigen Performance Status (3 oder 4), die auf vorherige Therapien nicht ansprachen, keine weiteren systemischen Therapien mehr zu verabreichen (<http://www.asco.org/practice-research/top-five-list>).

Assessments, die nur den klinischen Nutzen bewerten und zudem unverbindliche Informationen ohne Empfehlungen geben (österreichisches HSO-Programm), werden auf Dauer zu kurz greifen. „Value-based pricing“, die Preisgestaltung nach tatsächlichem Nutzen der Medikamente, wird als „Way forward“ [107] und als von zunehmender Bedeutung beschrieben [108]. Dazu gehören

- ✱ einerseits transparente und nachvollziehbare Preisgestaltung (inkl. der Komponenten wie Forschungs- und Produktionskosten und der öffentlich-finanzierte Beitrag dazu) und transparente und nachvollziehbare pay-for-performance Modelle durch die Arzneimittelhersteller,
- ✱ andererseits öffentliches Preis-Monitoring wie es das WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies durchführt [94, 109] und eventuelle Preisrevisionen nach HTA-Spätbewertungen (3 bis 5 Jahre nach Zulassung) bei Medikamenten mit geringem Nutzen.
- ✱ Zudem werden Managed Entry Agreements (MEA) immer wichtiger, da mit „adaptive licensing“ [88] noch mehr Medikamente mit unsicherem Nutzen auf die Gesundheitssysteme zukommen. Bereits heute weisen klinische Zulassungsstudien Mängel auf [110], sodass eine zuverlässige frühe Nutzenbewertung häufig nicht möglich ist [28, 111].
- ✱ Dazu sind aber Krankenhausträger-übergreifende Informationen zum Einsatz der Onkologika und zu deren Steuerung unabdingbare Voraussetzung.
- ✱ Nicht zuletzt hat die Europäische Zusammenarbeit bei Frühbewertungen im Rahmen von EUnetHTA in den letzten Jahren Gestalt angenommen: gemeinsame Assessments zu high-volume/high-cost Medikamenten werden in den kommenden Jahren immer häufiger [112, 113] und damit auch in nationalen Setting von steigender Bedeutung.

**Nutzen-Schaden
Abwägungen,
Kosten**

**immer öfter von
onkologischen
Fachgesellschaften
selbst**

ASCO, ESMO, NCCN

**Choosing Wisely:
Therapiebegrenzung**

**unverbindliche
Assessments greifen
auf Dauer zu kurz**

„Way forward“:

**transparente
Preisgestaltung
PfP-Modelle**

Preis-Monitoring

Spätbewertungen

**„adaptive licensing“
bedarf regelmäßiger
Nachbewertungen**

**im Rahmen von
EUnetHTA?**

6 Literaturverzeichnis

- [1] LobbyControl – Initiative für Transparenz und Demokratie. Cancer United – Verschleiertes Lobbying der Pharmaindustrie 2006.
- [2] Wilking N, Jönsson B. A pan European comparison regarding patient access to cancer care. 2005.
- [3] Coleman M. Not credible: A subversion of science by the pharmaceutical industry. Commentary on A global comparison regarding patient access to cancer drugs [Editorial]. *Annals of Oncology*. 2007;18 (9):1433-5.
- [4] Coombes R. Cancer drugs: Swallowing big pharma´s line?. *BMJ*. 2007;1034(334).
- [5] Coleman M. New drugs and survival: Does the Karolinka report make sense? *Cancer World* 2006;Sept-Oct.
- [6] EUROCARE-Working Group. Comparative cancer survival information in Europe. *European Journal of Cancer*. 2009;45.
- [7] Atun R. A Burden of Cancer Care in Europe: A review of the published literature. Discussion paper. London: 2006.
- [8] Atun R, Ogawa T, Martin-Moreno J. Analysis of National Cancer Control Programmes in Europe. 2009.
- [9] Wilking N, Jönsson B. The burden and cost of cancer. *Annals of Oncology*. 2007;18((supplement 3)):iii8-iii22.
- [10] Wilking N, Jönsson B. Comparator Report on Patient Access to Cancer Drug in Europe. 2009.
- [11] Richards M. Extent and causes of international variations in drug usage. A report for the Secretary of State for Health by Professor Sir Mike Richards CBE. 2010.
- [12] Nachtnebel A, Geiger-Gritsch S, Hintringer K, Wild C. Scanning the Horizon – Development and Implementation of an Early Awareness System for Anticancer Drugs in Austria. *Health policy*. 2012;104 (1):1-11.
- [13] Nachtnebel A, Breuer J, Willenbacher W, Bucsics A, Krippel P, Wild C. Looking back on five years of Horizon Scanning in Oncology. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016;in print.
- [14] Domittner B, Geißler W, Hofer C. Nationale Krebsprogramme im Vergleich Grundlagenarbeit. Grundlagenarbeit zur Entwicklung eines nationalen Krebsprogramms. 2009.
- [15] BMG/Bundesministerium für Gesundheit. Nationales Krebsrahmenprogramm. Wien: 2014.
- [16] Fiegl M, Mian M, Oberaigner W. Register in der Hämatonkologie – ein unverzichtbares Abbild der Realität. *Spektrum Onkologie*. 2015;4:14-7.
- [17] BMG/Bundesministerium für Gesundheit. Onkologie in Österreich; Ist-Stands-Beschreibung. unveröffentlicht. 2011.
- [18] European Society for Medical Oncology (ESMO) C, N., Catane R, Chasen M, Grigorescu AC, Hassan AA, Kloke M, et al. Ein Ratgeber für Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung 2011. 41 p.
- [19] Pavlidis N, Hansen H, Stahel R. ESMO clinical recommendations: a practical guide for medical oncologists. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 2007;18(11):1759-63. Epub 2007/10/09.
- [20] European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO kündigt Skala zur Stratifikation des klinischen Nutzens von Krebsmedikamenten an. 2015 [cited 2016-02-06]; Available from: <http://www.presseportal.de/pm/81772/3037301>.

- [21] Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 2015;26(8):1547-73. Epub 2015/05/31.
- [22] American Society of Clinical Oncology (ASCO). ASCO Profile and Mission Statement. [cited 2016-01-15]; Available from: <http://www.asco.org/about-asco/asco-profile-and-mission-statement>.
- [23] American Society of Clinical Oncology (ASCO). ASCO in Action Brief: Value in Cancer Care 2014 [cited 2016-01-15]; Available from: <http://www.asco.org/advocacy/asco-action-brief-value-cancer-care>.
- [24] Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2563-77. Epub 2015/06/24.
- [25] Lange S, editor. Herausforderungen bei der Bewertung onkologischer Therapiestudien. 6 Methoden Workshop des Leitlinienprogramms Onkologie; 2015 17.07.; Berlin.
- [26] Young RC. Value-Based Cancer Care. *The New England journal of medicine*. 2015;373(27):2589-93. Epub 2015/12/03.
- [27] Nink K, Hörn H, Pieper K, Böhler Y. Ein Jahr frühe Nutzenbewertung – Das IQWiG zieht Bilanz. 2012.
- [28] Lange S. Besonderheiten von Onkologischen Studien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2015;109(6):417-30. Epub 2015/10/18. Besonderheiten von Onkologischen Studien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln.
- [29] Bundesminister für Gesundheit Rösler P. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für die Erstattungsvereinbarung nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenverordnung – AM-NutzenV). *Bundesanzeiger Verlag*; 2010. p. 2324-8.
- [30] IQWiG/Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 4.2. 2015.
- [31] Skipka G, Wieseler B, Kaiser T, Thomas S, Bender R, Windeler J, et al. Methodological approach to determine minor, considerable, and major treatment effects in the early benefit assessment of new drugs. *Biometrical journal Biometrische Zeitschrift*. 2016;58(1):43-58. Epub 2015/07/03.
- [32] Kaiser T, Vervolgyi V, Wieseler B. Nutzenbewertung von Arzneimitteln. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2015;58(3):232-9. Epub 2015/01/09. Nutzenbewertung von Arzneimitteln.
- [33] NCCN/National Comprehensive Cancer Network. Policy Summit: Value, Access, and Cost of Cancer Care. 2015; Available from: http://www.nccn.org/professionals/meetings/oncology_policy_program/value_access_cost_cancer_care.aspx.
- [34] WHO/World Health Organization. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. 2015.
- [35] NN. Bewertung etablierter Medikamente: Arzneimittelkommission appelliert an neue Regierung. Arzneimittelkommission appelliert an neue Regierung. *Der Spiegel*. 2014.
- [36] Korzilius H. Arzneimittel: Nutzenbewertung künftig auch vom Bestandsmarkt. *Dtsch Arztebl* 2013;110(17):A-804/B-700/C-.
- [37] Barmer GEK. Barmer GEK will Schnell- und Kosten-Nutzen-Bewertung. 2015; Available from: <https://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Aktuelle-Pressemitteilungen/151209-Arzneimittelreport-2015/BARMER-GEK-Arzneimittelreport-2015.html>.
- [38] Glaeske G, Ludwig W, Thürmann P. Innovationsreport 2015. 2015.
- [39] Arzneitelegramm. AMNOG-Rabatte für neue Arzneimittel: wieviel spart die GKV. 2013;44(2):17-8.

- [40] Ruof J, Knoerzer D, Dünne A, Dintsios C, Staab T, FW. S. Analysis of endpoints used in marketing authorisations versus value assessments of oncology medicines in Germany. *Health Policy*. 2014;118(2):242-54.
- [41] Context Matters. NICE limits reimbursement for oncology products beyond EMA product labeling. 2014; Available from: <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/context-matters-nice-restrictiveness-oncology.pdf>.
- [42] Mauskopf J, Chirila C, Birt J, Boye K, L. B. Drug reimbursement recommendations by the National Institute for Health and Clinical Excellence: Have they impacted the National Health Service budget? *Health Policy* 2013;110 (1):49–59.
- [43] NHS England. National Cancer Drugs Fund List 2015.
- [44] Hawkes N. Five cancer drugs back on NHS list after deals with drug companies. *BMJ*. 2015;351:h5985.
- [45] Stephens P, Thomson D. The Cancer Drug Fund 1 year on – success or failure? *Lancet Oncology*. 2012;13(8):754–7.
- [46] Hawkes N. MPs find no evidence that Cancer Drugs Fund was spent wisely. *BMJ*. 2016;352 i755
- [47] Timmins N. At last, NICE to take over the Cancer Drugs Fund. *BMJ* 2016;352 (i1324).
- [48] Mednous. UK to re-launch cancer drug fund. 2015;Nov/Dec:13.
- [49] Mayor S. New „managed access“ process for Cancer Drugs Fund to go ahead, NHS England confirms. *BMJ*. 2016;352(i1208).
- [50] Espín J, Rovira J, García L. Experiences and Impact of European Risk-Sharing Schemes Focusing on Oncology Medicines 2011.
- [51] PHIS/Pharmaceutical Health Information Systems. PHIS Profile France. 2011.
- [52] ATIH/Agence Technique de l'information de l'hospitalisation. Liste-en-sus 2015; Available from: <http://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus>.
- [53] HAS/Haute Autorité de Santé. Fichier contenant les données d'amélioration du service médical rendu. 2015; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1752855/fr/donnees-publiques-open-data#toc_1.
- [54] Ortiz I, Conti C, Furniss J. Is the French „Liste-en-Sus“ still supporting access to innovative medicines? In: Health Vi, editor. ISPOR-Poster PHP27; Amsterdam 2014.
- [55] Pauwels K, I. H, De Nys K, Casteels M, Simoens S. Predictors for reimbursement of oncology drugs in Belgium between 2002 and 2013. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(5):859-68.
- [56] Ferrario A, Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: A comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Social Science & Medicine* 2015;124 39e47.
- [57] PHIS/Pharmaceutical Health Information Systems. PHIS Profile The Netherlands. 2009.
- [58] Wild C, Mayer J. Überversorgung: Initiativen zur Identifikation ineffektiver oder nicht bedarfsgerechter Leistungen. *WMW*. 2016;in Druck.
- [59] Hansen A. Norway backs down over plan to exclude anticancer drugs from coverage. *BMJ*. 2013;346(f1707).
- [60] Pike E, Torkilsen E, Saeterdal I, Jumenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, et al. A health technology assessment of new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients. 2015.
- [61] Gustafsson L, Wettermark B, Godman B, Andersén-Karlsson E, Bergman U, Hasselström J, et al. The 'wise list'- a comprehensive concept to select, communicate and achieve adherence to recommendations of essential drugs in ambulatory care in Stockholm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;108(4):224-33.
- [62] Björkhem-Bergman L, Andersén-Karlsson E, Laing R, Diogene E, Melien O, Jirlow M, et al. Interface management of pharmacotherapy. Joint hospital and primary care drug recommendations L. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(Suppl 1):73–8.

- [63] Ferrario A, Kanavos P. Managed Entry Agreements for pharmaceuticals: the European experience. 2013.
- [64] Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, Osińska B, Herholz H, Wendykowska K, et al. Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. *BMC Health Services Research*. 2010;10(153):1-16.
- [65] Garattini S, Casadei G. Risk sharing agreements: what lessons from Italy? *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27(2):169-72.
- [66] Montilla S, Xoxi E, Russo P, Cicchetti A, Pani L. Monitoring registries at Italian Medicines Agency: Fostering access, guaranteeing sustainability *Int J Technol Assess Health Care*. 2015;31(4):210-3.
- [67] Garattini L, Curto A, van de Vooren K. Italian risk-sharing agreements on drugs: are they worthwhile? *Eur J Health Econ*. 2015 16(1):1-3.
- [68] Italian Medicines Agency (AIFA) research & development Working Group. Feasibility and challenges of independent research on drugs: the Italian Medicines Agency (AIFA). *Eur J Clin Invest*. 2010;40(1):69-86.
- [69] Joppi R, Demattè L, Menti A, Pase D, Poggiani C, Mezzalana L. The Italian Horizon Scanning Project. *Eur J Clinical Pharmacology*. 2009;65(8):775-81.
- [70] Hogerzeil H. The concept of essential medicines: lessons for rich countries. *BMJ: British Medical Journal*. 2004;329(7475):1169.
- [71] Hogerzeil H. Essential medicines and human rights: what can they learn from each other? *Bulletin of the World Health Organization*. 2006;84(5):371-5.
- [72] Hogerzeil H, Samson M, Casanovas J, Rahmani-Ocra L. Is access to essential medicines as part of the fulfilment of the right to health enforceable through the courts?. *The Lancet* 2006;368(9532):305-11.
- [73] Gray A, Wirtz V, t Hoen E, Reich M, HV. H. Essential medicines are still essential. *The Lancet* 2015;386(10004):1601-3.
- [74] WHO/World Health Organization. Essential Medicines List, 19th Edition. 2015; Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EML_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1.
- [75] Magrini N. The 2015 WHO EML as a global standard: an innovative approach or just an opportunity for new and effective medicines? 3rd international PPRI Conference Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies: Challenges Beyond the Financial Crisis 12 – 13 October 2015, Vienna2015.
- [76] Kleijnen S, George E, Goulden S, d'Andon A, Vitre P, Osińska B, et al. Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals: Similarities and Differences in 29 Jurisdictions. *Value in Health*. 2012;15:954-60.
- [77] Zakosteletski L, Nachtnebel A. Horizon Scanning in Oncology: Impact evaluation and environmental analysis. 2012
- [78] Schwarzer R, Rochau U, Saverno K, Jahn B, Bornschein B, Muehlberger N, et al. Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. *J Comp Eff Res*. 2015 4(5):485-504.
- [79] Culyer A. Cost-Effectiveness Thresholds in Health Care: A Bookshelf Guide to their Meaning and Use. 2015.
- [80] Claxton C, Sculpher M, Carroll S. Value-based pricing for pharmaceuticals: Its role, specification and prospects in a newly devolved NHS. 2011.
- [81] Kanavos P, Manning J, Taylor D, Schurer W, Checchi K. Implementing value-based pricing for pharmaceuticals in the UK. 2010.
- [82] Carlson J, Sullivan S, Garrison L, Neumann P, Veenstra D. Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy*. 2010;96(3):179-90.
- [83] Robertson J, Walkom E-, Henry D. Transparency in pricing arrangements for medicines listed on the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *Aust Health Rev*. 2009;33(2):192-9.
- [84] Glaeke G, Schicktz C. BARMER GEK Arzneimittelreport 2015. 2015.

- [85] Ruof J, Knoerzera D, Dünne A, Dintsios C, Staab T, Schwartz F. Analysis of endpoints used in marketing authorisations versus value assessments of oncology medicines in Germany. *Health Policy* 2014;118 242–54.
- [86] Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology. A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses *JAMA Intern Med* 2015;175(8):1389-98.
- [87] Kim c, Prasad V. Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals *JAMA Intern Med*. 2015;175(12):1992-4.
- [88] Eichler H, Oye K, Baird L, Abadie E, Brown J, Drum C, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(3):426-37.
- [89] Arznei-Telegramm. Surrogatendpunkte in der Onkologie? 2016;47(1):14-5.
- [90] Martinalbo J, Bowen D, Camarero J, Chapelin M, Démolis P, Foggi P, et al. Early market access of cancer drugs in the EU. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 2016;27(1):96-105.
- [91] Van der Vossen A, Nachtnebel A, Wild C. Marketing Authorisations under Exceptional Circumstances for Oncology Drugs. An analysis of approval and reimbursement decisions of four drugs. 2013.
- [92] Deutsches Ärzteblatt. Die Preise orientieren sich daran, was der Markt bereit ist zu zahlen. 2015;Donnerstag 17. September
- [93] Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics-The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality. That Stifles Innovation and Creativity. The John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck* 2014;140(12):1225-36.
- [94] Vogler S, Zimmermann N, Habl C. Preisanalyse von 30 kostenintensiven Arzneyspezialitäten in Österreich im Vergleich mit anderen europäischen Ländern. 2015.
- [95] Fojo T, Lo A. Price, value, and the cost of cancer drugs. *Lancet Oncology*. 2016;17(1):3-5.
- [96] Howard D, Bach P, Berndt E, Conti R. Pricing in the Market for Anticancer Drugs. *Journal of Economic Perspectives*. 2015;29(1):139-62.
- [97] EU-Commission. Study on enhanced cross-country coordination in the area of pharmaceutical product pricing 2015.
- [98] ICER/Institute for Clinical and Economic Review. Evaluating the Value of New Drugs: ICER Value Framework. 2015.
- [99] Bach P. New Math on Drug Cost-Effectiveness. *The New England journal of medicine*. 2015;373(19):1797-9.
- [100] Cleemput I, Devriese S, KOHN L, DEVOS C, van Til J, Groothuis-Oudshoorn K, et al. Incorporating societal preferences in reimbursement decision: relative importance of decision criteria according to Belgian citizens 2014.
- [101] Culyer A. Efficiency, Equity and Equality in Health and Health Care. 2015.
- [102] Ford J, Waugh N, Sharma P, Sculpher M, Walker A. NICE guidance: a comparative study of the introduction of the single technology appraisal process and comparison with guidance from Scottish Medicines Consortium *BMJ Open*. 2012;2:e000671.
- [103] Chabot I, Rocchi A. Oncology drug health technology assessment recommendations: Canadian versus UK experiences. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;16(6):357-67.
- [104] Niraula S, Seruga B, Ocana A, Shao T, Goldstein R, Tannock I, et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):3012-9.
- [105] Light D. Why do cancer drugs get such an easy ride? Editorial. *BMJ*. 2015;350:h2068

- [106] Ellis L, Bernstein D, Voest E, Berlin J, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *J Clin Oncol*. 2014;March 17.
- [107] Muller J. A way forward for pricing new pharmaceuticals. *Mednous*. 2015;Nov/Dec 5-8.
- [108] Arzneitelegramm. Preisunterschiede bei onkologischen Arzneimitteln – neue Instrumente zur Preisregulierung sind gefragt. 2016;50(1):1-4.
- [109] Vogler S, Vitry A, Babar Z. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncology*. 2016;17 (1):39–47.
- [110] Schott G, Gökbudget N, Pacht H, Ludwig W. Klinische Studien in der Onkologie – Defizite und Lösungsvorschläge. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2011;105:657-64.
- [111] Wild C, Nachtnebel A. HTA-Perspektiven – sind Onkologika anders zu bewerten als andere Arzneimittel? *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2013 107 (2):129-35.
- [112] Nachtnebel A, Wild C. Collaborative models for increasing efficiency of early drug assessment. *J Pharmaceutical Policy and Practice*. 2015;8 (Suppl 1):O15.
- [113] Nachtnebel A, Mayer J, Erdös J, Lampe K, Kleijnen S, Schnell-Inderst P, et al. HTA goes Europe: Europäische Zusammenarbeit in gemeinsamen Nutzenbewertungen und methodischen Fragen wird real. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2015;109 (4-5):291-9.

7 Appendix

Tabelle 7-1: Alle von der EMA zugelassenen onkologischen Medikamente 2009–2015

Produktname	Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung (M)		Jahr d. Zlg.
				mPFS	mOS	
Xaluprine (previously Merkaptopurine Nova Laboratories)	6 mercaptopurine-monohydrate	ALL	NA	NV	NV	2012
Ribomustin/Levact/Treanda	Bendamustine	Non-Hodgkin-Lymphom (Zweitlinientherapie)	100	NV	NV	2010
Ribomustin/Levact/Treanda	Bendamustine	Non-Hodgkin-Lymphom (Erstlinientherapie)	162	NV	NV	2010
Blinicyto	Blinatumomab	akute lymphoblastische Leukämie	189	NV	NV	2015
Bosulif	Bosutinib	CML	570	NV	NV	2013
Adcetris	Brentuximab	Rezidiertes/therapie-refraktäres Hodgkin-Lymphomen	102	NV	NV	2012
Adcetris	Brentuximab	Rezidiertes/therapie-refraktäres ALCL	58	NV	NV	2013
Capecitabine Accord	Capecitabine	Magenkarzinom (adjuvante Therapie)	1.987	NV	NV	2012
Zykadia	Ceritinib	Fortgeschrittenes NSCLC (ALK positive)	163	NV	NV	2015
Zykadia	Ceritinib	Fortgeschrittenes NSCLC (ALK positive)	140	NV	NV	2015
Sprycel	Dasatinib	CML (Erstlinientherapie)	519	NV	NV	2010
Firmagon	Degarelix	Fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostatakarzinoms	620	NV	NV	2009
Docetaxel Winthrop	Docetaxel	Mammakarzinom (adjuvante Therapie)	1.060	NV	NV	2010
Taxotere	Docetaxel	Mammakarzinom (adjuvante Therapie)	1.490	NV	NV	2010
Votubia	Everolimus	Inoperables Subependymales Riesenzellastrozytom	28	NV	NV	2011
Imbruvica	Ibrutinib	CLL	391	NE	NV	2014
Mepact	Mifamurtide	Osteosarkom (Erstlinientherapie)	678	NV	NV	2009
Tasigna	Nilotinib	CML (Erstlinientherapie)	846	NV	NV	2010
Arzerra	Ofatumumab	Refraktäre CLL	223	NV	NV	2010
Perjeta	Pertuzumab	Lokal fortgeschrittenes & entzündliches Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	417	NV	NV	2015
Mozobil	Plerixafor	Lymphom & multiples Myelom	302	NV	NV	2009
Iclusig	Ponatinib	CML	449	NV	NV	2013

Produktname	Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung (M)		Jahr d. Zlg.
				mPFS	mOS	
Jakavi	Ruxolitinib	Polycythaemia vera	221	NV	NV	2015
Odomzo	Sonidegib	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom	230	NV	NV	2015
Herceptin	Trastuzumab	Fortgeschrittenes/entzündliches Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	231	NV	NV	2011
Zelboraf	Vemurafenib	Melanom (BRAF V600 Mutation)	132	NV	NV	2012
Erivedge	Vismodegib	Fortgeschrittenes Basalzellkarzinom	96	NV	NV	2013
Avastin	Bevacizumab	Rezidiertes/metastasiertes Mammakarzinom (Zweitlinientherapie)	494	2,1	NV	2009
Perjeta	Pertuzumab	Metastasiertes Mammakarzinom (HER2 positiv) (Erstlinientherapie)	808	6,1	NV	2013
Afinitor	Everolimus	Fortgeschrittenes Mammakarzinom	724	6,9	NV	2012
Gazyvaro	Obinutuzumab afutuzumab	CLL (Erstlinientherapie)	781	(1a) 15,6; (1b) 5,2; (2) 11,5	NV	2014
Revlimid	Lenalidomide	Multipl. Myelom (Erstlinientherapie)	459	(11) 18; (12) 1	NV	2012
MabThera	Rituximab	CLL (Erstlinientherapie)	817	22,5	NV	2009
Capecitabine Accord	Capecitabine	(adjuvante Therapie)	1.987	NE	NE	2012
Zydelig	Idelalisib	Rezidierte CLL	220	NE	NE	2014
MabThera	Rituximab	Follikuläres Lymphom (Erhaltungstherapie)	1.193	NE	NE	2010
Avastin	Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose (Erstlinientherapie)	1.528	2,4	NE	2011
Avastin	Bevacizumab	Metastasiertes Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	615	2,9	NE	2011
Opdivo	Nivolumab	Inoperables/metastasiertes Melanom (Erstlinientherapie)	418	2,9	NE	2015
Mekinist	Trametinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation)	322	3,3	NE	2014
Tarceva	Erlotinib	NSCLC (Erstlinientherapie)	153	4,2	NE	2011
Tyverb	Lapatinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom (Erstlinientherapie)	1.286	5,1	NE	2010
Sutent	Sunitinib	pNET (Zweitlinientherapie)	171	5,9	NE	2010
Farydak	Panobinostat	Rezidiertes multiples Myelom	768	7,8	NE	2015
MabThera	Rituximab	CLL (Zweitlinientherapie)	522	10	NE	2009
Imnovid	Pomalidomide	Rezidiertes & therapie-refraktäres multiples Myelom	455	0,26	NS	2013
Cotellic	Cobimetinib	Inoperables/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	495	5,1	NS	2015

Produktname	Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung (M)		Jahr d. Zlg.
				mPFS	mOS	
Kyprolis	Carfilzomib	Multiples Myelom	781	8,6	NS	2015
Lenvima	Lenvatinib	differenziertes Schilddrüsenkarzinom	392	14,7	NS	2015
Xeloda	Capecitabine	Metastasiertes Kolorektales Karzinom (Erstlinientherapie)	604	NV	o	2012
Topotecan Actavis	Topotecan hydrochloride	Rezidivierter SCLC	NA	NV	o	2009
Capecitabine Accord	Capecitabine	Metastasiertes kolorektales Karzinom (Erstlinientherapie)	1.401	o	o	2012
Afinitor	Everolimus	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	416	3	o	2009
Afinitor	Everolimus	Inoperabler, fortgeschrittener pNET	410	6,8	o	2011
Caprelsa	Vandetanib	Inoperables lokal fortgeschrittenes/metastasiertes medulläres Schilddrüsen-Karzinom	331	11,2	o	2012
Ribomustin/Levact/Treanda	Bendamustine	CLL (Erstlinientherapie)	319	13,3	o	2010
Ribomustin/Levact/Treanda	Bendamustine	Non-Hodgkin-Lymphom (Erstlinientherapie)	549	20	o	2010
Iressa	Gefitinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Erstlinientherapie)	261	3,2	(-) 0,3	2009
Xeloda	Capecitabine	Metastasiertes Kolorektales Karzinom (Zweitlinientherapie)	627	o	0,6	2012
Teysono	Tegafur/Gimeracil/Oteracil	Fortgeschrittenes Magenkarzinom	1.029	(-) 0,7	0,6	2011
Inlyta	Axitinib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	723	2	0,9	2012
Jakavi	Ruxolitinib	primäre Myelofibrose & post-polycythaemia-vera Myelofibrose & post-essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose	309	NV	1	2012
Ribomustin/Levact/Treanda	Bendamustine	Multiples Myelom (Erstlinientherapie)	131	o	(-) 1	2010
Tarceva	Erlotinib	NSCLC (Erhaltungstherapie)	899	1,5	1	2010
Capecitabine Accord	Capecitabine	Fortgeschrittenes Magenkarzinom (Erstlinientherapie)	160	0,6	1,2	2012
Capecitabine Accord	Capecitabine	Fortgeschrittenes Magenkarzinom (Erstlinientherapie)	1.002	NV	1,3	2012
Stivarga	Regorafenib	Metastasiertes Kolorektales Karzinom	760	0,2	1,4	2013
Avastin	Bevacizumab	mCRC (Erhaltungstherapie)	820	1,6	1,4	2014
Zaltrap	Aflibercept	mCRC (Zweitlinientherapie)	1.226	2,23	1,44	2013
Avastin	Bevacizumab	metastasiertes Mammakarzinom	684	2,1	1,6	2011
Abraxane	Nab-Paclitaxel	Metastasiertes Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse (Erstlinientherapie)	861	1,8	1,8	2013
Giotrif	Afatinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Erstlinientherapie)	345	4,2	1,8	2013

Produktname	Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung (M)		Jahr d. Zlg.
				mPFS	mOS	
Votrient	Pazopanib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Weichteilsarkom	369	2,9	1,9	2012
Vectibix	Panitumumab	Metastasiertes kolorektales Karzinom & Kolonkarzinom (KRAS-Wildtyp) (Zeitlinientherapie)	1.186	1,8	2	2011
Revlimid	Lenalidomide	Myelodysplastisches Syndrom & AML	204	NV	(I1) 2,1; (I2) NV	2013
Yervoy	Ipilimumab	Fortgeschrittenes & metastasiertes Melanom (Erstlinientherapie)	502	NV	2,1	2013
Potactasol/topotecan	Topotecan	Metastasiertes Ovarialkarzinom	226	0,6	2,1	2011
Cyramza	Ramucirumab	Fortgeschrittenes Karzinom des Magens & Übergangsbereichs der Speiseröhre in den Magen (Zweitlinientherapie)	665	1,5	2,2	2014
Xtandi	Enzalutamide	mCRPC (Erstlinientherapie)	1.717	14,3	2,2	2014
Vargatef	Nintedanib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes/lokal rückfälliges NSCLC (Zweitlinientherapie)	658	NV	2,3	2014
Javlor	Vinflunine	Fortgeschrittenes/metastasiertes Transitionalzellkarzinom (Zweitlinientherapie)	370	1,5	2,3	2009
Jevtana	Cabazitaxel	Hormonresistenter metastasiertes Prostatakarcinom (Zweitlinientherapie)	755	1,4	2,4	2011
Iressa	Gefitinib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC (Zweitlinientherapie)	44	2,9	(-) 2,4	2009
Votrient	Pazopanib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (Erstlinien- & Zweitlinientherapie)	435	5	2,4	2010
Halaven	Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	595	NV	2,5	2014
Torisel	Temsirolimus	Mantelzelllymphom	162	2,9	2,5	2009
Xalkori	Crizotinib	NSCLC (ALK positiv)	347	4,7	(-) 2,5	2012
Pixuvri	Pixantrone dimaleate	Rezidiertes/therapie-refraktäres Non-Hodgkin-Lymphomen	140	2,7	2,6	2012
Tafinlar	Dabrafenib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	250	4,2	2,6	2013
Keytruda	Pembrolizumab	Inoperables/fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom	834	NV	(I1) 2,7; (I2) 1,3	2015
Herceptin	Trastuzumab	Metastasiertes Magenkarzinom (Erstlinientherapie)	584	1,2	2,7	2010
Halaven	Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	762	1,5	2,7	2011
Dacogen	Decitabine	AML (Erstlinientherapie)	485	1,6	2,7	2012
Potactasol/topotecan	Topotecan	Rezidiertes SCLC	141	NV	2,8	2011
Topotecan Actavis	Topotecan hydrochloride	Rezidiierter SCLC (Zweitlinientherapie)	141	NV	2,8	2009
Alimta	Pemetrexed	NSCLC (Erhaltungstherapie)	539	1,3	2,8	2009

Produktname	Wirkstoff	Indikation	N	Verlängerung (M)		Jahr d. Zlg.
				mPFS	mOS	
Alimta	Pemetrexed	NSCLC (Erhaltungstherapie)	663	2	2,8	2009
Topotecan Actavis	Topotecan hydrochloride	Persistentes/rezidivierendes Zervixkarzinom	293	NV	2,9	2009
Xeloda	Capecitabine	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom	255	2	3	2012
Lynparza	Olaparib	Ovarialkarzinom, Peritonealkarzinose (Erhaltungstherapie)	265	6,9	3	2014
Avastin	Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose (Erstlinientherapie)	1.873	4,1	3,2	2011
Yondelis	Trabectedin	rezidiertes Ovarialkarzinom	672	1,5	3,3	2009
Avastin	Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose	361	3,3	3,3	2014
Xofigo	Radium-233 Dichloride	CRPC	921	NV	3,6	2013
Zelboraf	Vemurafenib	Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	675	3,7	3,6	2012
Avastin	Bevacizumab	Metastasiertes/rezidivierendes/refraktäres Zervixkarzinom	452	2,3	3,9	2015
Yervoy	Ipilimumab	Fortgeschrittenes Melanom	676	NV	4	2011
Imnovid	Pomalidomide	Rezidiertes & therapie-refraktäres multiples Myelom	455	1,8	4,1	2013
Vectibix	Panitumumab	Metastasiertes Kolorektales Karzinom (Erstlinientherapie)	1.183	1,4	4,2	2011
Zytiga	Abiraterone acetate	Metastasiertes Prostatakarzinom	1.195	2	4,6	2011
Xtandi	Enzalutamide	mCRPC	1.199	5,4	4,8	2013
Zytiga	Abiraterone acetate	mCRPC	1.088	NV	5,2	2012
Cometriq	Cabozantinib	Fortschreitendes & lokal inoperables medulläres Schilddrüsenkarzinom	330	7,2	5,5	2014
Kadcyla	Trastuzumab emtansine	Fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom (HER2 positiv)	991	3,2	5,8	2013

ALCL ... anaplastisch-großzellige Lymphom; ALK ... anaplastische Lymphomkinase; ALL...akute lymphatische Leukämie; AML ... akute myeloische Leukämie; CLL ... Chronische lymphatische Leukämie; CML ... chronische myeloische Leukämie; CRC ... kolorektales Karzinom; CRPC ... kastrationsresistentes Prostatakarzinom; HER2 ... humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; (I1), (I2), (1a), (1b), (2) ... Interventionsgruppen der jeweiligen Studien; Jahr d. Zlg ... Jahr der Zulassung; mCRC ... metastasiertes kolorektales Karzinom; mCRPC ... metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mOS ... medianes Gesamtüberleben; mPFS ... medianes Progressionsfreies Überleben; N ... Anzahl der Studienteilnehmer; nab-Paclitaxel ... nanoparticle albumin bound paclitaxel; NE ... nicht erreicht; NS ... nicht schätzbar; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; NV ... nicht verfügbar; pNET ... Neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse; SCLC ... kleinzelliges Bronchialkarzinom. ¹ Verlängerung des progressionsfreien Überlebens & des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe in Monaten (M).

Tabelle 7-2: England: Übersicht über NICE Bewertungen von Onkologika – eingestellte Bewertungen oder Bewertungen in Bearbeitung (Stand Jänner 2016)

Wirkstoff	Indikation	Bewertung NICE
In progress		
Degarelix	Fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostatakarzinom	
Sunitinib	pNET (Zweitlinientherapie)	
Bendamustine	Non-Hodgkin-Lymphom (Erstlinientherapie)	
Everolimus	Inoperabler, fortgeschrittener pNET	
Panitumumab	Metastasiertes CRC (Erstlinientherapie)	
Abiraterone acetate	Metastasiertes Prostatakarzinom (Erstlinientherapie)	
Brentuximab	Rezidiertes/therapie-refraktäres NHL	
Pertuzumab	Metastasiertes Mammakarzinom (HER2+) (Erstlinientherapie)	
Pertuzumab	Mammakarzinom (HER2+) (neoadjuvant	
Trametinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation)	
Ibrutinib	CLL	
Carfilzomib	Multipl. Myelom	
Nivolumab	Metastasiertes plattenepitheliales NSCLC (Zweitlinientherapie)	
Nivolumab	Inoperables/metastasiertes Melanom (Erstlinientherapie)	
Ceritinib	Fortgeschrittenes NSCLC (ALK positive)	
Cobimetinib	Inoperables/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)	
Discontinued* or suspended		
Bendamustine	Non-Hodgkin-Lymphom (Zweitlinientherapie)	Oct 2010
Temsirolimus	Rezidivierendes/refraktäres Mantelzelllymphom	Oct 2010
Pazopanib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (Zweitlinientherapie)	Jan 2011
Decitabine	AML (Erstlinientherapie)	Dec 2012
Regorafenib	Metastasiertes CRC	Feb 2015
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose (Zweitlinientherapie)	Aug 2015
Ruxolitinib	Polycythaemia vera	Sep 2015
Bevacizumab	Rezidiertes/metastasiertes Mammakarzinom (Zweitlinientherapie)	Nov 2011
Bortezomib	Multipl. Myelom (Konsolidierungstherapie)	May 2012

ALK ... anaplastische Lymphomkinase; AML ... akute myeloische Leukämie; CLL ... Chronische lymphatische Leukämie; HER2 ... humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; mCRC ... metastasiertes kolorektales Karzinom; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; pNET ... Neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse.

Tabelle 7-3: England: CDF Approved drugs/indications (as of Nov 2015)

Wirkstoff	Indikation	NCDF approval criteria
Everolimus	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	Approved for metastatic renal cell carcinoma (IF: application and prescription by specialist, biopsy proven renal cell carcinoma, use in patients who have had prior treatment with only one previous TKI, contraindication to 2 nd line axitinib therapy OR excessive toxicity to axitinib necessitating discontinuation of axitinib within 3 months of starting therapy and at which time there is no evidence of disease progression)
	Fortgeschrittenes Mammakarzinom	Approved for advanced breast cancer (IF: application and prescription by specialist, ER +ve, HER2 –ve metastatic breast cancer, no symptomatic visceral disease, in combination with exemestane, previous treatment with a non-steroidal aromatase inhibitor, no previous treatment with exemestane for metastatic breast cancer, no more than one line of chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer)
Pemetrexed	NSCLC	Approved for maintenance treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer (IF: application and prescription by specialist, following 1 st line chemotherapy with Cisplatin and Pemetrexed not progressing after 4 cycles of such chemotherapy, PS 0 or 1 at time to commence maintenance pemetrexed,
Dasatinib	CML	Approved for chronic phase chronic myeloid leukaemia (IF: application and prescription by specialist, refractory or significant intolerance to imatinib (Grade 3 or 4 adverse events), significant intolerance to nilotinib (Grade 3 or 4 adverse events)) Approved for accelerated phase chronic myeloid leukaemia (IF: application and prescription by specialist, refractory or significant intolerance to imatinib (Grade 3 or 4 adverse events), significant intolerance to nilotinib (Grade 3 or 4 adverse events))
Bendamustine	Non-Hodgkin-Lymphom	Approved for first line treatment of low grade lymphoma (IF: application and prescription by specialist, low grade non-Hodgkin's lymphoma, option for 1 st line chemotherapy, used within the treating Trust's governance framework) Approved for relapsed low grade lymphoma (IF: application and prescription by specialist, low grade non-Hodgkin's lymphoma, relapsed disease, unable to receive CHOP-R and/or FCR and/or high dose-therapy, used within the treating Trust's governance framework) Approved for first line treatment of mantle cell non-Hodgkin's lymphoma (IF: application and prescription by specialist, 1 st line treatment in patients unsuitable for standard treatment, used within the treating Trust's governance framework)
	Multiples Myelom	Approved for relapsed multiple myeloma (IF: application and prescription by specialist, relapsed disease where other treatments contraindicated or inappropriate, used within the treating Trust's governance framework)
Bevacizumab	Ovarialkarzinom & Peritonealkarzinose	Approved for first line treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (IF: application and prescription by specialist, Chemotherapy naïve advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (not licensed at this dosage), 1 st line indication, FIGO stage III debulked but residual disease more than 1cm OR stage IV disease OR stage III at presentation and requiring neo-adjuvant chemotherapy due to low likelihood of optimal primary surgical cytoreduction, given with Carboplatin and Paclitaxel combination chemotherapy, particular ways of Bevacizumab therapy start, dose to be 7.5mg/kg every 3 weeks, maximum of 18 cycles of Bevacizumab, used within the treating Trust's governance framework)

Wirkstoff	Indikation	NCDF approval criteria
	Metastasiertes/ rezidivierendes/ refraktäres Zervixkarzinom	Approved for first line treatment of recurrent or metastatic cervical cancer in combination with chemotherapy (not approved for use as a single agent maintenance therapy) (IF: application and prescription by specialist, histologically confirmed carcinoma, indication for 1 st line palliative chemotherapy, primary stage IVB, recurrent, or persistent disease not amenable to curative treatment with surgery and/or radiotherapy, given with Paclitaxel and either Cisplatin or Carboplatin, PS 0 or 1, no previous treatment with bevacizumab or other anti-VEGF therapy, no contra-indication to the use of bevacizumab, Bevacizumab dose to be 15mg/kg every 3 weeks)
Eribulin	Lokal fortgeschrittenes/ metastasiertes Mammakarzinom	Approved for advanced breast cancer (IF: application and prescription by specialist, at least 2 prior chemotherapy regimens for advanced disease)
Cabazitaxel	Hormonresistentes metastasiertes Prostatakarzinom	Approved for castrate-resistant Metastatic Prostate Cancer (IF: application and prescription by specialist, previous treatment with docetaxel based regimens)
Panitumumab	Metastasiertes CRC	Approved for first line treatment of metastatic colorectal cancer (IF: application and prescription by specialist, patients with wild-type RAS, given in combination with Irinotecan-based combination chemotherapy OR oxaliplatin-based combination chemotherapy regimens, no previous treatment with Cetuximab or Panitumumab)
Vandetanib	Inoperables lokal fortgeschrittenes/ metastasiertes medulläres Schilddrüsen-Karzinom	Approved for medullary thyroid cancer (IF: application and prescription by specialist, histologically confirmed, locally advanced and unresectable or metastatic, progressive and symptomatic disease, no previous tyrosine kinase therapy unless intolerant of cabozantinib)
Brentuximab	Rezidiertes/ therapie-refraktäres Hodgkin-Lymphomen	Approved for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin's lymphoma (IF: application and prescription by specialist, following autologous stem cell transplant (ASCT) OR following at least two prior therapies when ASCT or multi-agent chemotherapy is not a treatment option,
	Rezidiertes/ therapie-refraktäres ALCL	Approved for refractory systemic anaplastic lymphoma (IF: application and prescription by specialist, relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma)
Crizotinib	NSCLC (ALK positiv)	Approved for ALK positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer (IF: application and prescription by specialist, 2 nd or subsequent line treatment post 1 st line combination chemotherapy)
Lenalidomide	Multiples Myelom	Delisted Nov 2015 for 2 nd line treatment of multiple myeloma in patients who have contraindications to the use of Bortezomib
	Myelodysplastisches Syndrom & Leukämie	Approved for myelodysplastic syndromes (MDS) associated with a deletion 5q cytogenetic abnormality (IF: application and prescription by specialist, low or intermediate risk, associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality PLUS one additional cytogenetic abnormality, transfusion dependent anaemia, other therapeutic options insufficient OR inadequate, used within the treating Trust's governance framework)
Abiraterone acetate	mCRPC	Approved for metastatic castration resistant prostate cancer (IF: application and prescription by specialist, histologically/cytologically confirmed adenocarcinoma of the prostate OR high PSA value (>100ng/ml) and evidence of bone metastases, documented metastatic disease, PSA progression, continuing androgen deprivation, performance status 0 or 1, asymptomatic (0 or 1) or mildly symptomatic (2–3), no visceral disease, no prior chemotherapy, no previous treatment with enzalutamide unless enzalutamide has had to be stopped)

Wirkstoff	Indikation	NCDF approval criteria
Vismodegib	Fortgeschrittenes Basalzellkarzinom	Approved for locally advanced or metastatic Basal Cell Carcinoma (IF: application and prescription by specialist, application approved by relevant specialist skin cancer MDT, curative resection not possible, previous radiotherapy unless contraindicated or inappropriate, PS 0–2, fit for Vismodegib therapy)
Trastuzumab Emtansine	Fortgeschrittenes/ metastasiertes Mammakarzinom (HER2 positiv)	Approved for HER2-positive locally advanced/unresectable or metastatic (Stage IV) breast cancer (IF: application and prescription by specialist, progression during or after the most recent treatment for advanced stage disease or within 6 months of completing treatment for early stage disease, previous treatment with a taxane or with trastuzumab, PS 0 or 1, left ventricular ejection fraction of 50% or more)
Enzalutamide	mCRPC	Approved for chemotherapy naïve castrate-resistant Metastatic Prostate Cancer (IF: application and prescription by specialist, histologically/cytologically confirmed adenocarcinoma of the prostate OR clinical suspicion of prostate cancer is high due to high PSA value (>100ng/ml) and evidence of bone metastases, documented metastatic disease, progressive disease despite the continued use of LHRH analogues or a previous bilateral orchidectomy, no previous chemotherapy for metastatic disease, performance status 0 or 1, asymptomatic (0 or 1) or mildly symptomatic (2–3), no previous treatment with abiraterone unless it has had to be stopped)
Bortezomib	Multiples Myelom	Approved for treatment of bortezomib naïve relapsed multiple myeloma (IF: application and prescription by specialist, no previous Bortezomib as 2 nd line treatment)
Bosutinib	CML	Approved for chronic phase Chronic Myeloid Leukaemia where there is intolerance of treatment(s) (IF: application and prescription by specialist, significant intolerance to nilotinib (Grade 3 or 4 events), significant intolerance to dasatinib (Grade 3 or 4 adverse events))
Ponatinib	CML	Approved for Chronic Myeloid Leukaemia with T315I Mutation (IF: application and prescription by specialist, chronic Phase OR accelerated Phase OR blast Phase)
Ibrutinib	CLL	Approved for relapsed/refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia (IF: application and prescription by specialist, received at least one prior anti-CD20 – containing chemo-immunotherapy for CLL, considered not appropriate for treatment or retreatment with purine analogue based therapy, performance status of ECOG 0–2, neutrophil count of $\geq 0.75 \times 10^9/l$, platelet count of $\geq 30 \times 10^9/l$, patient not on warfarin or CYP3A4/5 inhibitors, no prior treatment with idelalisib unless idelalisib has had to be stopped)
Ruxolitinib	PMF & post-polycythaemia-vera Myelofibrose & post-essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose	Approved for symptomatic splenomegaly in intermediate/high risk primary myelofibrosis, post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia (IF: application and prescription by specialist, 1 st line OR 2 nd line indication, symptomatic splenomegaly and/or constitutional symptoms, unsuitable for a stem cell transplant)
Idelalisib	Rezidierte CLL	Approved for relapsed/refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia (IF: application and prescription by specialist, disease progression within 24 months of last systemic therapy, At least one previous anti-CD 20 antibody-based treatment or 2 previous chemotherapy regimens, contraindications to cytotoxic chemotherapy or an estimated creatinine clearance < 60 mls/min or comorbidities, given in combination with Rituximab at a dose of 375 mg/m ² , followed by 500 mg per square meter every 2 weeks for 4 doses and then every 4 weeks for 3 doses, for a total of 8 infusions, no prior treatment with ibrutinib unless ibrutinib has had to be stopped)

Wirkstoff	Indikation	NCDF approval criteria
Cabozantinib	Fortschreitendes & lokal inoperables medulläres Schilddrüsenkarzinom	Approved for first line treatment of medullary thyroid cancer (IF: application and prescription by specialist, histologically confirmed, unresectable, locally advanced or metastatic, progressive and symptomatic disease, no previous tyrosine kinase therapy unless intolerant of vandetanib and toxicity which cannot be managed and in the absence of disease progression on vandetanib)
Pertuzumab	Lokal fortgeschrittenes & entzündliches Mammakarzinom	Approved for first line treatment of locally advanced or metastatic breast cancer (IF: application and prescription by specialist, HER2 3+ or FISH positive, PS 0 or 1, any adjuvant HER2 therapy completed more than 12 months prior to metastatic diagnosis, no prior treatment with chemotherapy or HER2 therapy for metastatic disease, given as first line treatment in combination with docetaxel and trastuzumab)
Grau unterlegt: Wirkstoffe/Indikationen, die in der ursprünglichen EMA-Liste nicht enthalten waren		
Cetuximab	Fortgeschrittener Kopf- und Halstumor	Approved for first line treatment of advanced head and neck cancer (IF: application and prescription by specialist, use with standard 1 st line palliative combination chemotherapy, performance status 0 or 1, no previous treatment with Cetuximab)
	mCRC	Approved for first line treatment of metastatic colorectal cancer (IF: application and prescription by specialist, patients with wild-type RAS, given in combination with Irinotecan-based or oxaliplatin-based chemotherapy, given as a 2-weekly regimen at a dose of 500mg/m ² , not eligible for NICE TA176 approved indications OR eligible for treatment under TA176 and no progression after receiving treatment with cetuximab but unsuitable for surgery and meeting criteria 16, no previous treatment with Cetuximab or Panitumumab)
Clofarabine	Rezidivierende/refraktäre ALL	Approved for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (IF: application and prescription by specialist, intent to use treatment to bridge to bone marrow transplant)
	Rezidivierende/refraktäre AML	Approved for relapsed/refractory acute myeloblastic leukaemia (IF: application and prescription by specialist, intent to use treatment to bridge to bone marrow transplant, used within the treating Trust's governance framework)
Pegylated Liposomal Doxorubicin	Sarkom	Approved for named sarcomas (IF: application and prescription by specialist, patients with cardiac impairment requiring an anthracycline, 1 st line indication OR 2 nd line indication, used within the treating Trust's governance framework)
Sorafenib	Fortgeschrittenes hepatozelluläres Karzinom	Approved for first line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (IF: application and prescription by specialist, Child-Pugh grade A OR grade B liver impairment with low disease burden, no previous systemic therapy, no role for surgery or after failure of surgery or after failure of locoregional therapy)
	Papilläres oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom	Approved for papillary or follicular thyroid cancer (IF: application and prescription by specialist, inoperable or metastatic disease, refractory to radioiodine, used within the treating Trust's governance framework)
Temsirolimus	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	Approved for advanced renal cell carcinoma (IF: application and prescription by specialist, 1 st line indication, poor risk patients)

Wirkstoff	Indikation	NCDF approval criteria
Bevacizumab	Niedriggradiges Gliom im Kindesalter	Approved for third line treatment of low grade gliomas of childhood (not approved for use as a single agent maintenance therapy) (IF: application and prescription by specialist, progressive low grade glioma, no previous treatment with either irinotecan or bevacizumab, Irinotecan and bevacizumab to be the 3 rd or further line of therapy, a maximum of 12 months duration of treatment to be used with a re-application required at 6 months, Consent with the parent/guardian to specifically document the unknown long term toxicity of this combination, particularly on growth and ovarian function, used within the treating Trust's governance framework (Trust has to formally agree to comply with full SACT dataset collection), proton beam radiotherapy has been considered before)
Nelarabine	Refraktäre T-Zell ALL oder refraktäres T-Zell NHL	Approved for refractory T-cell acute lymphoblastic leukaemia or refractory T-cell lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma (IF: application and prescription by specialist, intent is to proceed to bone marrow transplantation)
Regorafenib	Fortgeschrittene GIST	Approved for advanced gastro-intestinal stromal tumours (GIST) after failure of at least previous imatinib and sunitinib (IF: application and prescription by specialist, histologically confirmed, metastatic or unresectable GIST, PS 0–1, disease progression on or intolerance to previous imatinib, disease progression on previous sunitinib)
Ponatinib	Ph+ ALL mit T315I Mutation	Approved for Ph+ Acute Lymphoblastic Leukaemia with T315I Mutation (IF: application and prescription by specialist)
Ibrutinib	Rezidiertes/refraktäres Mantelzelllymphom	Approved for relapsed/refractory Mantle Cell Lymphoma (IF: application and prescription by specialist, cyclin D1 overexpression or translocation breakpoints at t(11;14), failure to achieve at least partial response with, or documented disease progression disease after, the most recent treatment regimen, ECOG performance status of PS 0–2, at least one but no more than five previous lines of treatment)

ALCL ... anaplastisch-großzellige Lymphom; ALK ... anaplastische Lymphomkinase; ALL...akute lymphatische Leukämie; AML ... akute myeloische Leukämie; CLL ... Chronische lymphatische Leukämie; CML ... chronische myeloische Leukämie; GIST ... Gastrointestinaler Stromatumor; mCRC ... metastasiertes kolorektales Karzinom; mCRPC ... metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; Ph+ ... Philadelphiachromosom-positiv; PML...primäre Myelofibrose.

*Tabelle 7-4: Frankreich: Übersicht zu onkologischen Medikamenten
auf der „Liste en sus“ und deren Bewertung von Nutzen (ASMR), ohne ASMR Bewertungen*

Bevacizumab	Metastasiertes Mammakarzinom (Erstlinientherapie)
Bevacizumab	mCRC (Erhaltungstherapie)
Bevacizumab	Metastasiertes/rezidivierendes/refraktäres Zervixkarzinom
Blinatumomab	akute lymphoblastische Leukämie
Bortezomib	Multiples Myelom (Konsolidierungstherapie)
Bortezomib	Multiples Myelom (Erhaltungstherapie)
Bendamustine	Non-Hodgkin-Lymphom (Zweitlinientherapie)
Capecitabine	Kolorektales Karzinom (adjuvante Therapie)
Capecitabine	Metastasiertes kolorektales Karzinom (Erstlinientherapie)
Capecitabine	Fortgeschrittenes Magenkarzinom (Erstlinientherapie)
Capecitabine	Fortgeschrittenes Magenkarzinom (Erstlinientherapie)
Capecitabine	Magenkarzinom (adjuvante Therapie)
Capecitabine	Metastasiertes Kolorektales Karzinom (Erstlinientherapie)
Capecitabine	Metastasiertes Kolorektales Karzinom (Zweitlinientherapie)
Capecitabine	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom
Carfilzomib	Multiples Myelom
Cobimetinib	Inoperables/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)
6 mercaptopurine-monohydrate	ALL
Docetaxel	Mammakarzinom (adjuvante Therapie)
Erlotinib	NSCLC (Erhaltungstherapie)
Ipilimumab	Fortgeschrittenes Melanom
Lapatinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom (Erstlinientherapie)
Lenalidomide	Multiples Myelom (Erstlinientherapie)
Lenvatinib	differenziertes Schilddrüsenkarzinom
Mifamurtide	Osteosarkom (Erstlinientherapie)
Nintedanib	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes/lokal rückfälliges NSCLC (Zweitlinientherapie)
Nivolumab	Metastasiertes plattenepitheliales NSCLC (Zweitlinientherapie)
Nivolumab	Inoperables/metastasiertes Melanom (Erstlinientherapie)
Panobinostat	Rezidiertes multiples Myelom
Pazopanib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Weichteilsarkom
Pembrolizumab	Inoperables/fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom
Pertuzumab	Lokal fortgeschrittenes & entzündliches Mammakarzinom (Erstlinientherapie)
Pixantrone dimaleate	Rezidiertes/therapie-refraktäres Non-Hodgkin-Lymphomen
Rituximab	CLL (Zweitlinientherapie)
Tegafur/Gimeracil/Oteracil	Fortgeschrittenes Magenkarzinom
Topotecan hydrochloride	Rezidivierter SCLC
Topotecan hydrochloride	Rezidivierter SCLC (Zweitlinientherapie)
Topotecan hydrochloride	Persistentes/rezidivierendes Zervixkarzinom
Trametinib	Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom (BRAF V600 Mutation)
Trastuzumab	Fortgeschrittenes/entzündliches Mammakarzinom (Erstlinientherapie)
Vemurafenib	Melanom (BRAF V600 Mutation) (Erstlinientherapie)

*ALL...akute lymphatische Leukämie; CLL ... Chronische lymphatische Leukämie; CRC ... kolorektales Karzinom;
mCRC ... metastasiertes kolorektales Karzinom; NSCLC ... nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; SCLC ... kleinzelliges
Bronchialkarzinom*

Tabelle 7-5: NCCN Bewertungssystem

NCCN EVIDENCE BLOCKS CATEGORIES AND DEFINITIONS

5						E = Efficacy of Regimen/Agent
4						S = Safety of Regimen/Agent
3						Q = Quality of Evidence
2						C = Consistency of Evidence
1						A = Affordability of Regimen/Agent
	E	S	Q	C	A	

© 2015 National Comprehensive Cancer Network®

[E] The Efficacy measure is the extent to which an intervention is helpful in prolonging life, arresting disease progression, or reducing symptoms of a medical condition. The scale used to measure efficacy is:

- 5 (Highly effective): Often provides long-term survival advantage or has curative potential
- 4 (Very effective): Sometimes provides long-term survival advantage or has curative potential
- 3 (Moderately effective): Modest, no, or unknown impact on survival but often provides control of disease
- 2 (Minimally effective): Modest, no, or unknown impact on survival and sometimes provides control of disease
- 1 (Palliative only): Provides symptomatic benefit only

[S] Safety refers to the assessment of the relative likelihood of side effects from an intervention with fewer side effects being scored highly. The scale used to measure safety is:

- 5 (Usually no meaningful toxicity): Uncommon or minimal side effects. No interference with activities of daily living (ADLs)
- 4 (Occasionally toxic): Rare significant toxicities or low-grade toxicities only. Little interference with ADLs
- 3 (Mildly toxic): Mild toxicity that interferes with ADLs is common
- 2 (Moderately toxic): Significant toxicities often occur; life threatening/fatal toxicity is uncommon. Interference with ADLs is usual
- 1 (Highly toxic): Usually severe, significant toxicities or life threatening/fatal toxicity often observed. Interference with ADLs is usual and/or severe

Note: For significant chronic or long-term toxicities, score decreased by 1

[Q] Quality and quantity of evidence refers to the number and types of clinical trials relevant to a particular intervention. To determine a score, panel members may weigh the depth of the evidence, i.e., the numbers of trials that address this issue and their design. The scale used to measure quality of evidence is:

- 5 (High quality): Multiple well-designed randomized trials and/or meta-analyses
- 4 (Good quality): Several well-designed randomized trials
- 3 (Average quality): Low quality randomized trials or well-designed non-randomized trials
- 2 (Low quality): Case reports or clinical experience only
- 1 (Poor quality): Little or no evidence

[C] Consistency of evidence refers to the degree to which the clinical trials addressing an intervention have consistent results. The scale used to measure consistency of evidence is:

- 5 (Highly consistent): Multiple trials with similar outcomes
- 4 (Mainly consistent): Multiple trials with some variability in outcome
- 3 (May be consistent): Few trials or only trials with few patients; lower quality trials whether randomized or not
- 2 (Inconsistent): Meaningful differences in direction of outcome between quality trials
- 1 (Anecdotal evidence only): Evidence in humans based upon anecdotal experience

[A] Affordability refers to the overall cost of an intervention including drug cost, required supportive care, infusions, toxicity monitoring, management of toxicity, probability of care being delivered in the hospital, etc. with less expensive interventions being rated more highly than more expensive ones. The scale used to measure affordability is:

- 5 Very inexpensive
- 4 Inexpensive
- 3 Moderately expensive
- 2 Expensive
- 1 Very expensive